Aus dem Medizinischen Institut für Umwelthygiene
an der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. H. – W. Schlipköter)

DIE SUBTOXISCHE BLEIBELASTUNG DER ALBINORATTE WÄHREND VERSCHIEDENER PHASEN DER ENTWICKLUNG UND IHRE AUSWIRKUNG AUF DAS OPEN–FIELD–VERHALTEN UND DIE DISKRIMINATIONS – LERNLEISTUNG

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

1981

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

PETER TERHOEVEN

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536504_0024

Aus dem Medizinischen Institut für Umwelthygiene
an der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. H. – W. Schlipköter)

DIE SUBTOXISCHE BLEIBELASTUNG DER ALBINORATTE WÄHREND VERSCHIEDENER PHASEN DER ENTWICKLUNG UND IHRE AUSWIRKUNG AUF DAS OPEN–FIELD–VERHALTEN UND DIE DISKRIMINATIONS – LERNLEISTUNG

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

PETER TERHOEVEN

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.:
Prof. Dr. H.-L. Krüskemper

Referent

gez.:
Prof. Dr. H.-W. Schlipköter

Korreferent

gez.:
Prof. Dr. F.K. Ohnesorge

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Literaturübersicht	2
1.1.1	Untersuchungen über die Bleibelastung des Menschen	2
1.1.2	tierexperimentelle Untersuchungen	7
1.2	Problemstellung und Hypothese	14
2	METHODE	16
2.1	experimentelle Bedingung	16
2.2	Versuchstiere	19
2.3	Versuchsplan	19
2.4	Zeitplan	21
2.5	abhängige Variable	22
2.6	Versuchsdurchführung	25
2.7	zeitliche und räumliche Bedingungen	29
2.8	Versuchsleiter	30
2.9	Auswertung	30
3	ERGEBNISSE	34
3.1	allgemeine körperliche Entwicklung, Gewichtsverhalten	34
3.2	laborchemische Bestimmungen	37
3.2.1	Blut- Bleikonzentration	37
3.2.2	Gehirn- Bleikonzentration	38
3.2.3	ALAD- Aktivität, Hämatokrit	38
3.3	open-field- Verhalten	41
3.4	Diskriminationslernverhalten	46

4	DISKUSSION	49
4.1	äußeres Erscheinungsbild, Gewichtsverhalten	49
4.2	laborchemische Parameter der Bleibelastung	50
4.2.1	Blut- Bleikonzentration	50
4.2.2	Gehirn- Bleikonzentration	51
4.2.3	ALAD- Aktivität	51
4.3	Bleiexposition und open-field- Verhalten	53
4.4	Bleiexposition und Diskriminationslernen	59
5	ZUSAMMENFASSUNG	64
6	LITERATURVERZEICHNIS	68
7	ANHANG	76
	Verzeichnis der Abkürzungen	76
	tabellarischer Anhang	77

1 EINLEITUNG

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Frage der Bleiempfindlichkeit des ZNS während verschiedener Lebensabschnitte. An pränatal, neonatal oder postnatal* bleibelasteten Ratten wird im Vergleich zu unbelasteten und durchgehend belasteten Tieren das Verhalten im open-field-test und bei einer diskriminativen Lernaufgabe untersucht.

Im folgenden werden zunächst die gegenwärtigen Kenntnisse über die Bleiaufnahme in toxischen und subtoxischen Mengen und deren zentralnervöse Symptomatik bzw. neuropsychologische Auswirkungen in einer Übersicht über einige wesentliche Arbeiten zusammengefaßt. Daran anschließend wird bezugnehmend auf grundlegende, frühere Untersuchungen die Problemstellung dieser Arbeit erläutert und die Hypothese formuliert.

---

* Die Begriffe "neonatal" und "postnatal" werden im weiteren dahingehend verwendet, daß sich "neonatal" auf die Laktationszeit von der Geburt bis zur Entwöhnung bezieht, während mit "postnatal" nur die Zeit nach der Entwöhnung bezeichnet wird.

1.1 Literaturübersicht

1.1.1 Untersuchungen über die Bleibelastung des Menschen

Blei und Bleiverbindungen sind Substanzen, mit denen der Mensch ständig und in wachsendem Ausmaß in Berührung kommt. Durch die zunehmende Industrialisierung, insbesondere auch durch den starken Anstieg des Verkehrsaufkommens, hat sich die Emission von Blei in den letzten Jahrzehnten erheblich vermehrt. Vom Menschen wird das Blei inhaliert und, in weitaus größerem Umfang, mit kontaminierten oder durch Anreicherung über die Nahrungskette bleihaltigen Lebensmitteln per Ingestion aufgenommen (Umweltbundesamt, 1976).

KEHOE (1964) schätzte die tägliche Bleiaufnahme des erwachsenen Menschen in den USA auf 0.33 mg; fünfzehn Jahre später dürfte dieser Wert eher an der unteren Grenze der tatsächlichen Belastung liegen. Im Gastrointestinaltrakt werden zwar nur 5 bis 10 % resorbiert und davon ein großer Teil ebenfalls wieder ausgeschieden, doch ist auch bei normaler Umweltbelastung in allen Organen des menschlichen Körpers eine Retention von Blei nachweisbar; Hauptspeicherorgan ist dabei das Skelett.

Ein nicht geringer Teil der Bevölkerung ist einer überdurchschnittlich hohen Bleibelastung ausgesetzt. Während es sich bei Erwachsenen hauptsächlich um beruflich bedingte Exposition im Erzbergbau und in der Hüttenindustrie handelt, steht bei Kindern die Ingestion bleihaltiger Partikel aus ihrer Umgebung, wie sie vor allem in depravierten Wohngebieten vorzufinden sind, im Vordergrund.

Daß Blei in höherer Dosierung eine toxische Wirkung besitzt, ist schon seit langer Zeit bekannt. Frühsymptome der chronischen Bleiintoxikation sind Müdigkeit, Schlaflosigkeit und Verdauungsstörungen. Im weiteren Verlauf kommt es zur Anämie und Nephritis, zu rezidivierenden Darmkoliken und zur Polyneuropathie, die mit Schwächezuständen und Gewichtsverlust

einhergehen. Eine Folge akuter, hochdosierter Bleivergiftung ist die Enzephalopathia saturnina, die sich in deliranten Zuständen, Konvulsionen und grobschlägigem Tremor der Hände äußert, beim erwachsenen Menschen jedoch nur gelegentlich zur Beobachtung kommt (GOYER & RHYNE, 1973).

Bei Kindern hingegen ist die Enzephalopathie kein seltenes Ereignis. In einer retrospektiven Studie an 425 Kindern mit anamnestischer Bleivergiftung stellten PERLSTEIN & ATTALA (1966) bei 59 Kindern dieses schwere Krankheitsbild fest, das akut bis subakut beginnt, zu nachhaltigen Entwicklungsstörungen führt und oft in einen Residualzustand mit geistiger Retardierung, rekurrierenden Krampfanfällen oder spastischer Lähmung mündet. Die höhere Vulnerabilität des kindlichen Gehirns durch Blei ist wesentlich dadurch bedingt, daß die Hirnreifung erst im Laufe der ersten Lebensjahre ihren Abschluß findet, das ZNS somit in der kritischen Phase seiner Entwicklung dem toxischen Einfluß ausgesetzt ist.

Den diaplazentaren Transfer von Blei wies BARLTROP (1969) beim Menschen nach. Er beobachtete, daß Blei ab der zwölften Schwangerschaftswoche die Plazenta passiert und von dieser Zeit an im fetalen Gewebe die Bleikonzentration kontinuierlich ansteigt. Die Möglichkeit der Bleischädigung ist also nicht erst ab der Geburt gegeben, sondern bereits die Frucht ist in hohem Maße gefährdet.

Zur Verifizierung der aktuellen Bleiexposition gilt die Blut- Bleikonzentration (PbB), gemessen in µg Pb/100 ml Vollblut (µg/dl), als der zuverlässigste Parameter. Die Problematik liegt in der Festlegung des "normalen" PbB, da ein solcher Normbereich für ein nicht natürlich im menschlichen Organismus vorhandenes Element nicht exakt definiert werden kann. In den HSHMA Health Reports (1971) wird das mittlere PbB des Menschen mit 16 bis 27 µg/dl angegeben und eine Konzentration von 40 µg/dl als obere Normgrenze betrachtet, eine eindeutige Bleiintoxikation liegt dem Bericht zufolge allerdings erst bei Werten oberhalb von

80 µg/dl vor. Die gleiche Auffassung vertreten LIN-FU (1972) und ZIELHUIS (1975), welche jedoch den Grenzwert für die kindliche Bleivergiftung bereits mit 60 µg/dl erreicht sehen. Aus diesen Angaben resultiert ein Bereich erhöhter Bleikonzentration von 40 bis 80 µg/dl bei Erwachsenen und von 40 bis 60 µg/dl bei Kindern, in dem trotz des Ausbleibens klinischer Symptome bleiinduzierte Hirnschädigungen nicht auszuschließen sind.

In den letzten Jahren wurde wiederholt die Vermutung geäußert, daß ein chronisch in diesem sog. asymptomatischen oder subklinischen Bereich liegendes PbB während der Reifungsphase des Gehirns zu psychischen Alterationen führt. Dabei wird eine Beziehung der langdauernden Bleibelastung im Kindesalter zur Intelligenzretardierung und zum Hyperaktivitäts- Syndrom* diskutiert. Mittels psychodiagnostischer Tests und Verhaltensbeobachtung wurde in epidemiologischen Untersuchungen versucht, zentralnervöse Funktionsstörungen und Verhaltensabnormitäten zu ermitteln und mit erhöhter Bleiexposition und erhöhten Blutbleiwerten in Verbindung zu bringen.

In einem Rückblick stellte WIENER (1970) fest, daß keine der bis dahin erfolgten Studien eine definitive Aussage zu diesem Problem machen konnte. Untersuchungen, die ein positives Resultat erbrachten, wiesen aufgrund unterschiedlicher diagnostischer Verfahren oder eines nicht einwandfreien methodischen Vorgehens nur eine eingeschränkte Vergleichbarkeit auf.

---

* Minimal brain dysfunction (MBD)- Hyperaktivität ist eine bei Kindern und Jugendlichen vorkommende Verhaltensabweichung häufig ungeklärter Ätiologie, die mit motorischer Unruhe, erhöhter Impulsivität und Ablenkbarkeit, geringer Frustrationstoleranz sowie Lernstörungen einhergeht.

Doch auch eine Reihe neuerer Untersuchungen lieferte widersprüchliche Ergebnisse. PERINO & ERNHARD (1974) fanden bei 30 Vorschulkindern mit PbB- Werten von 40 bis 70 µg/dl anhand der "McCARTHY scales of children abilities" eine signifikante Verminderung der Gesamtintelligenz und der verbalen Intelligenz sowie der Wahrnehmungsleistung im Vergleich zu 50 Kontrollkindern (PbB 10 bis 30 µg/dl) mit gleichem sozioökonomischen Hintergrund.

BEATTIE et al. (1975) ermittelten 77 geistig retardierte Kinder (IQ kleiner als 70) im Alter von zwei bis fünf Jahren und verglichen sie gruppenweise mit hinsichtlich Alter, Geschlecht und sozialen Verhältnissen entsprechenden Kontrollkindern normaler Intelligenz. Es ergab sich ein signifikant höheres PbB bei den retardierten Kindern (24.5 µg/dl versus 17.8 µg/dl); außerdem war der Bleigehalt des Trinkwassers in den Wohnungen, in denen die Mütter zur Zeit der Gravidität und die retardierten Kinder nach der Geburt gelebt hatten, signifikant höher als bei den Kontrollen.

MOORE et al. (1977) bestimmten retrospektiv das PbB in dem Blut auf den Testkarten, die bei Säuglingen routinemäßig zum Ausschluß der Phenylketonurie mittels des GUTHRIE- Tests verwendet werden. Dabei wiesen 41 geistig retardierte Kinder mit unbekannter Ätiologie der Intelligenzminderung im Durchschnitt signifikant höhere Bleiwerte auf als 36 unauffällige Kontrollkinder; zudem war der Trinkwasser- Bleigehalt in den Wohnungen der Mütter während der Schwangerschaft mit dem PbB der retardierten Kinder positiv korreliert.

LANDRIGAN et al. (1975) untersuchten Kinder zwischen drei und sechzehn Jahren, die in der Nähe einer Bleischmelze lebten, mit Hilfe des "WECHSLER intelligence scale for children" (WISC) und des "WECHSLER preschool and primary scale of intelligence" (WPPSI). Im Handlungsteil beider Tests wiesen Kinder mit einem PbB von 40 bis 68 µg/dl signifikant niedrigere Werte auf als solche mit Konzentrationen unter 40 µg/dl. Der Gesamt- IQ und die sprachliche

Intelligenz zeigten jedoch ebensowenig Normabweichungen wie eine Reihe zusätzlich durchgeführter neurologischer und psychomotorischer Untersuchungen. In einer ähnlich aufgebauten Studie im gleichen Belastungsgebiet konnten McNEILL & PTASNIK (1974) bei Kindern ungefähr gleichen Alters überhaupt keine signifikanten Differenzen bezüglich Intelligenz, körperlicher Entwicklung, Psychomotorik und neurologischer Befunde zwischen einer bleibelasteten Gruppe (PbB über 40 µg/dl) und Kontrollkindern (PbB unter 43 µg/dl) feststellen.

BALOH et al. (1975) prüften vier- bis achtjährige Kinder mit anamnestisch nachgewiesenem PbB über 50 µg/dl auf Verhaltensauffälligkeiten in der Vergangenheit (Elternbefragung), neurologische Symptome und Intelligenzabweichungen (WISC, WPPSI, McCARTHY scales). Sie konnten keine signifikanten Unterschiede zu Kontrollkindern aufzeigen, deren PbB 30 µg/dl nicht überschritten hatte. Das einzig positive Ergebnis war im Rahmen der Elternbefragung eine vermehrte Häufung von Hyperaktivitäts- Symptomen, deren Ursache allerdings kaum eindeutig als Bleiwirkung zu interpretieren ist.

In einer älteren Studie (DAVID et al., 1972; DAVID, 1974) wurden durch eine Kombination von Elternbefragung, Lehrer-Fragebogen und ärztlicher Diagnose Kinder mit Hyperaktivitäts- Syndrom identifiziert, wobei Kinder mit bekannter oder vermuteter Ursache für diese Hyperaktivität ausgesondert wurden. Die Blutbleiwerte waren bei Kindern mit Hyperaktivität unbekannter Ätiologie gegenüber Kontrollen signifikant erhöht (26.23 µg/dl versus 22.16 µg/dl); auch war der Bleigehalt des Urins nach Stimulation mit Penicillamin* signifikant höher. Hieraus leiten die Autoren die Schlußfolgerung ab, daß die obere Grenze für normale Bleikonzentrationen im Blut bereits bei ca. 24.5 µg/dl anzusetzen ist.

---

* D- Penicillamin ist ein Chelatbildner, durch den Schwermetalle aus ihren Depots mobilisiert, gebunden und vermehrt ausgeschieden werden.

1.1.2 tierexperimentelle Untersuchungen

Bei den retrospektiven epidemiologischen Untersuchungen am Menschen ist es nicht möglich, durch Kontrolle der Lebensbedingungen andere Einflußgrößen auf die abhängige Variable zu eliminieren oder für alle untersuchten Personen identisch zu gestalten. Dadurch ist ihre Aussagekraft bezüglich eines kausalen Zusammenhangs zwischen erhöhter Bleiaufnahme und Lern- und Verhaltensstörungen eingeschränkt. Auch läßt sich nicht exakt erfassen, in welchem Zeitraum und welcher Dosis die untersuchten Personen dem Blei ausgesetzt waren. Die genannten Nachteile vermeidet das systematische und kontrollierte Tierexperiment. Durch Isolierung der unabhängigen Variable, wie z.B. der Bleiexposition, und durch genaue Festlegung von Belastungsdosis und -dauer wird eine erhebliche Steigerung der Aussagekraft der Ergebnisse erreicht.

Der Transfer von Blei via Plazenta und Muttermilch ist in verschiedenen Untersuchungen bei Ratten nachgewiesen worden. GREEN & GRUENER (1974) verabreichten weiblichen Ratten radioaktives Blei während der Gravidität und in der Laktationszeit und bestimmten über Aktivitätsmessungen die Bleikonzentrationen in den Organen der Neugeborenen und Feten. Sie stellten fest, daß der Transfer unverzüglich nach der Bleiapplikation einsetzt; schon nach 24 Stunden befinden sich die Konzentrationen der schwangeren Ratte und des Feten im Gleichgewicht. In der Stillzeit nimmt die Bleikonzentration beim Neugeborenen mit fortgesetzter Bleiaufnahme kontinuierlich zu; hierbei wurde ein überproportionaler Anstieg im Gehirn beobachtet.

Dieser Befund läßt sich in Beziehung setzen zu einer Studie von MOMCILOVIC & KOSTIAL (1974), die nach Injektion von radioaktivem Blei die Retention und Verteilung im Organismus von 15 und 120 Tage alten Ratten verglichen. Acht Tage nach der Bleiapplikation war die Aktivität im Säuglingshirn achtmal größer als im Gehirn des erwachsenen Tieres; auch wurde

im Gesamtkörper des Säuglings erheblich mehr Blei retiniert.

Doch nicht nur bei parenteraler Bleigabe zeigen sich im frühen Lebensalter Besonderheiten in der Pharmakokinetik. Nach KOSTIAL et al. (1971) liegt die intestinale Resorption von Blei bei neugeborenen im Vergleich zu erwachsenen Ratten um den Faktor 50 höher.

Die hier geschilderten Ergebnisse bieten eine Erklärung dafür, daß die Bleiempfindlichkeit neugeborener Ratten diejenige erwachsener Tiere wesentlich übersteigt.

In einer Literaturübersicht stellte PENTSCHEW (1958) eine erstaunlich hohe Resistenz erwachsener Tiere fest gegenüber den Versuchen, durch Bleibelastung neuropathologische Veränderungen hervorzurufen. Hingegen gelang es PENTSCHEW & GARRO (1966) erstmals bei Säuglingsratten, eine pathologisch verifizierbare Enzephalopathie zu erzeugen, indem sie der Diät laktierender Ratten zu 4 % Bleikarbonat beifügten. Diese Belastung mit 4.6 mg Blei pro 100 ml Milch verursachte gegen Ende der Säuglingszeit bei 90 % der Tiere eine Paraplegie der hinteren Extremitäten und eine hohe Mortalität. Pathologisch- anatomisch waren ödematöse Schwellung, Hämorrhagie, Erweichungsherde mit Zystenbildung und Proliferation des gliösen Gewebes im Gehirn nachzuweisen, die in erster Linie das Cerebellum betrafen, aber auch in anderen Teilen des Gehirns vorzufinden waren. In späteren Tierversuchen mit analogem Expositionsmodus konnten diese Befunde wiederholt reproduziert werden (THOMAS et al., 1971; KRIGMAN & HOGAN, 1974; GOLDSTEIN et al., 1974).

Auch MICHAELSON & SAUERHOFF (1974) wiesen die von ihnen als "schwere Enzephalopathie" bezeichneten Veränderungen im Gehirn in der dritten bis vierten Lebenswoche nach. Sie führten dies jedoch darauf zurück, daß die Säuglingsratten ungefähr ab dem achtzehnten Lebenstag in der Lage sind, zusätzlich zur Muttermilch Zugang zur mütterlichen Diät zu erlangen. Wurde der Bleigehalt der Diät am sechzehnten

postnatalen Tag von 2.73 % auf dem Gehalt der Muttermilch entsprechende 25 ppm reduziert, blieben die Zeichen schwerer Bleivergiftung aus, statt dessen waren eine um 40 bis 93 % verstärkte Spontanaktivität, Tremor, Aggressivität und stereotypes Putzverhalten festzustellen (sog. "leichte Enzephalopathie"). Es sind demzufolge weitaus höhere Bleidosen als ursprünglich angenommen erforderlich, um eine Enzephalopathie hervorzurufen, bei geringer Dosierung sind hingegen Verhaltensabweichungen erkennbar.

Im Zusammenhang mit diesem Ergebnis sind eine Reihe tierexperimenteller Untersuchungen anzuführen, die sich mit Verhaltens- und Lernleistungsstörungen imfolge subtoxisch dosierter Bleibelastung beschäftigten. Hierbei zeigt sich eine große Abhängigkeit der Bleiwirkung vom Alter des Versuchstieres zur Zeit der Exposition.

BULLOCK et al. (1966) injizierten erwachsenen Ratten acht Tage lang Tetraäthylblei (TEL) und führten anschließend mittels eines T- Labyrinths Lern- und Gedächtnis- Tests durch. Sie konnten keine signifikanten Unterschiede zu unbelasteten Kontrolltieren feststellen, obgleich die Gesamtdosis von 15 mg TEL/kg Körpergewicht ausreichte, neurologische Symptome wie Tremor, Ataxie und Krämpfe sowie letale Verläufe zu erzeugen.

BROWN et al. (1971) waren ebenfalls nicht in der Lage, bei Ratten im Alter von acht Tagen bis fünf Wochen nach einmaliger intraperitonealer Injektion von 100 mg Bleiazetat/kg Körpergewicht durch Prüfung des Fluchtverhaltens in einem Schwimmlabyrinth Lern- oder Gedächtnisstörungen im Vergleich zu Kontrollen nachzuweisen; auch hier wurden Todesfälle beobachtet.

In einer Untersuchung von BROWN (1975) war die Lernfähigkeit von acht bis zehn Wochen alten Ratten herabgesetzt, die als Säuglinge während der ersten zwanzig Lebenstage von Muttertieren gestillt worden waren, welche 10 mg Blei in 100 ml

Trinkwasser erhielten. Bei Beschränkung der Exposition auf die ersten zehn Tage post partum zeigte sich eine ähnlich ausgeprägte Lernstörung, wurden die Mütter aber erst ab dem zehnten bis zum zwanzigsten Tag nach der Geburt belastet, waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar. Die motorische Aktivität und das Explorationsverhalten waren bei allen Bedingungsgruppen unauffällig.

SOBOTKA et al. (1975) führten neugeborenen Ratten direkt per Intubation täglich während der ersten drei Wochen 9, 27 oder 81 mg Bleiazetat/kg Körpergewicht zu; es wurden Blutbleiwerte von 18.2, 61.0 bzw. 71.0 µg/dl gegenüber 7.4 µg/dl bei unbelasteten Tieren gemessen. Die motorische Aktivität und die Lernleistung bei einfachen Aufgaben zeigten bei keiner Belastungsstufe Unterschiede zu den Kontrolltieren; die Fähigkeit, auf kompliziertere Lernaufgaben mit adäquaten Verhaltensmustern zu reagieren, war hingegen bei den mit 27 und 81 mg/kg behandelten Tieren signifikant vermindert.

SILBERGELD & GOLDBERG (1973) applizierten neugeborenen Mäusen via Muttermilch und nach der Entwöhnung direkt Blei, indem sie das Trinkwasser mit 2, 5 oder 10 mg Bleiazetat/ml anreicherten. Am 40. bis 60. Lebenstag wiesen die Jungtiere schon bei der geringen Belastungsstufe eine dreifach erhöhte motorische Aktivität auf.

Durch Gabe von 0.5 mg Bleiazetat/kg Körpergewicht täglich über mehrere Wochen riefen ALLEN et al. (1974) bei neugeborenen Rhesusaffen ebenfalls Hyperaktivität hervor; das PbB lag zwischen 60 und 100 µg/dl (Kontrolltiere: 10 bis 20 µg/dl). Setzte die Exposition erst im jugendlichen Alter oder bei den erwachsenen Affen ein, zeigte sich keine derartige Verhaltensabweichung.

BRADY et al. (1975) belasteten weibliche Ratten bereits vom 30. Lebenstag an, dann weiterhin während Gravidität und Laktation mit 500 mg Bleiazetat/kg täglich per Intubation. Die

Jungtiere zeigten am 30. Tag post partum in einem Schwimmlabyrinth bei einer Schwarz- Weiß- Diskriminationsaufgabe signifikant verlängerte Schwimmzeiten und erhöhte Fehlerzahlen im Vergleich zu Kontrolltieren. In einem späteren Experiment mit für die weiblichen Ratten gleichem Expositionszeitraum bei erhöhter Bleidosis (1000 mg Bleiazetat/kg) stellten ZENICK & PADICH (1978) bei den Jungtieren signifikant kürzere Schwimmzeiten fest, doch ebenfalls signifikant mehr Fehler bei der Helligkeitsunterscheidung und einer zusätzlich durchgeführten Gestaltdiskrimination zwischen Dreieck und Kreis.

CARSON et al. (1974) verabreichten Schafen ab der fünften Woche vor der Verpaarung bis zur Entwöhnung der Lämmer drei Monate nach der Geburt eine Bleidiät von 2.3 oder 4.5 mg/kg Körpergewicht täglich; es wurden Blutbleiwerte von 18.6 bzw. 34.8 µg/dl erreicht gegenüber Kontrollwerten von 4.7 µg/dl. Bei den Lämmern wurde in der zweiten bis vierten Lebenswoche ein PbB von 6.0 (Kontrollen), 17.0 bzw. 25.0 µg/dl gemessen. Mit drei Monaten absolvierten die Lämmer Diskriminationstests anhand verschiedener geometrischer Muster. Eine signifikant verminderte Lernleistung ergab sich nur für eine der sechs Aufgaben, die als einzige eine Größenunterscheidung verlangte, während die fünf anderen Tests die Fähigkeit der Richtungsdiskrimination erforderten. Da die signifikante Differenz allein zwischen Kontrollen und Tieren der höheren Belastungsstufe auftrat, nehmen die Autoren im Bereich von 17 bis 34 µg/dl die Existenz eines kritischen PbB im Sinne eines Schwellenwertes für das Auftreten neuropsychologischer Störungen an.

Diese Ergebnisse bei Lämmern wurden von WINNEKE et al.(1977) durch eine Untersuchung an Ratten bestätigt. Bei männlichen Tieren wurde während der Gravidität und Stillperiode (über die Muttermilch) sowie nach der Entwöhnung (mittels bleihaltiger Diät) ein chronisch erhöhter Blutbleispiegel eingestellt. Das mittlere PbB betrug am sechzehnten Lebenstag

26.6 µg/dl und mit 190 Tagen 28.5 µg/dl, bei altersgleichen Kontrolltieren wurde ein Wert von 6.0 µg/dl nicht überschritten. Im Alter von 100 bis 200 Tagen waren die belasteten Ratten im Gegensatz zu den Kontrollen nicht in der Lage, eine Größenunterscheidung zu erlernen, während sich bei einer Richtungsdiskrimination keine signifikanten Differenzen in der Lernleistung zeigten. Eine Verhaltensprüfung im open-field-test ergab zudem eine signifikante Steigerung von lokomotorischer Aktivität und Putzverhalten.

Aufgrund der hier geschilderten Tierversuche ist mit einiger Sicherheit anzunehmen, daß die chronische Bleibelastung im frühen Lebensalter bei verschiedenen Tierarten Störungen neuropsychologischer Funktionen zur Folge haben kann. Offen blieb hingegen bislang die Frage, in welcher Entwicklungsphase das Gehirn am empfindlichsten auf Blei reagiert.

SNOWDON (1973) injizierte Ratten nach der Entwöhnung und in höherem Lebensalter 31 Tage lang intraperitoneal 0.5 bis 1.2 mg Bleiazetat/1oo g Körpergewicht. In einer anderen Bedingungsgruppe erhielten weibliche Ratten während der Gravidität oder in der Laktationszeit 0.8 mg/100 g intraperitoneal über 21 Tage. Ein Test im HEBB- WILLIAMS- Labyrinth zeigte für die erst nach der Entwöhnung belasteten Tiere keine Lernstörungen auf, Fehlergröße und Durchlaufzeit unterschieden sich trotz signifikant erhöhter δ- Aminolävulinsäure (ALA)* im Urin und Zeichen der Bleiintoxikation bei den hochbelasteten Tieren nicht von den Kontrolltieren. Die Jungen der postnatal bleibelasteten Mütter zeigten bei deutlich erhöhter ALA- Ausscheidung im Urin eine signifikant

---

* ALA ist ein Metabolit des Porphyrinstoffwechsels im Rahmen der Hämoglobinsynthese, der unter Bleieinwirkung vermehrt ausgeschieden wird (POTT & SCHLIPKÖTER, 1975).

größere Fehlerzahl im Labyrinth, während sich die Laufzeiten und die Anzahl der Versuche bis zum Erreichen des Lernkriteriums nicht von den Kontrolltieren unterschieden. Ein Vergleich der Bleiwirkung auf Verhalten und Lernleistung zwischen Exposition während der Gravidität einerseits und der Laktationszeit andererseits konnte nicht erfolgen, da die pränatal belasteten Muttertiere trotz fehlender Vergiftungssymptome eine 100 %ige Abortrate aufwiesen.

1.2 Problemstellung und Hypothese

Der vorliegende Tierversuch, durchgeführt an Ratten, sollte zur Klärung der Frage beitragen, in welcher Phase der Entwicklung eine chronisch erhöhte Bleiexposition die nachhaltigste Wirkung auf das Verhalten besitzt.

Zu diesem Zweck erfolgte eine dementsprechende Bleibelastung in subtoxischer Dosierung: Ausschließlich pränatal über die gravide Ratte, ausschließlich postnatal via Muttermilch und bleihaltiger Diät sowie pränatal und postnatal bis zur Entwöhnung durch Belastung der Mütter in der Gravidität und Laktationszeit. An den erwachsenen Ratten wurden die Auswirkungen auf die motorische Aktivität und das Lernverhalten im Vergleich zu Kontrolltieren untersucht, die durchgehend oder gar nicht bleiexponiert worden waren.

In verschiedenen Untersuchungen tierexperimenteller Art führte eine alleinige postnatale Bleibelastung in der Stillperiode zu Lern- oder Verhaltensstörungen (SILBERGELD & GOLDBERG, 1973; MICHAELSON & SAUERHOFF, 1974; SOBOTKA et al., 1975). Neuropsychologische Veränderungen traten auch dann auf, wenn die Versuchstiere pränatal und postnatal belastet wurden (BRADY et al., 1975; ZENICK & PADICH, 1978; CARSON et al., 1974; WINNEKE et al., 1977), wobei jedoch ungeklärt blieb, ob die Beeinträchtigung des Gehirns auf die Bleibelastung vor oder nach der Geburt zurückzuführen ist.

FOX et al. (1977) fanden, daß das Muster der "visual evoked response" nach drei Lebenswochen dem erwachsener Ratten vergleichbar war.

Im Rahmen dieser Resultate wurde für die hier vorliegende Arbeit folgende Hypothese aufgestellt:

Die chronische prä- und postnatale Bleiaufnahme mit Einstellung der Blutbleiwerte auf erhöhte Spiegel im subtoxischen Bereich führt zu einer Steigerung der motorischen

Aktivität und Herabsetzung der Lernleistung. An der Entstehung dieser Verhaltensstörungen sind sowohl die pränatale als auch die postnatale Bleibelastung beteiligt, erstere jedoch in einem größeren Ausmaß. Die Bleiapplikation über die Laktationszeit hinaus zeigt hingegen keinen zusätzlichen Effekt.

Aufgrund der vorliegenden Literatur läßt sich vermuten, daß die neurotoxische Bleiwirkung sowie Lern- und Verhaltensstörungen um so eher in Erscheinung treten, je früher in der ontogenetischen Entwicklung dem Organismus Blei zugeführt wird. Angeführt seien nochmals die Untersuchung von ALLEN et al. (1974), in der sich wohl bei neugeborenen, nicht aber bei erwachsenen Rhesusaffen durch Bleiapplikation Hyperaktivität hervorrufen ließ, von BROWN (1975), der durch Bleigabe an Ratten während der ersten zehn Lebenstage eine signifikant verminderte Lernleistung nachwies, diese bei Belastung nach dem zehnten Lebenstag hingegen nicht beobachten konnte, und von SNOWDON (1973), der durch Gabe asymptomatischer Bleidosen an erwachsene Ratten keine Lernstörung, bei postnatal erfolgter Exposition eine Lernminderung bewirkte und bei bleibelasteten graviden Muttertieren sogar eine vollständige Abortrate provozierte.

Wahrscheinlich ist die Bleiempfindlichkeit des Gehirns junger Ratten ungefähr mit dem Ende der dritten Lebenswoche, d.h. also zur Zeit der Entwöhnung, auf das Niveau des erwachsenen Tieres zurückgegangen; denn zu diesem Zeitpunkt ist die Hirnreifung bei der Ratte weitgehend abgeschlossen. So berichteten McGEER et al. (1978), daß die Zahl der Synapsen im zerebralen Kortex der jungen Ratte diejenige des erwachsenen Tieres mit 24 Tagen erreicht habe, und daß sich die Purkinje- Zellen im Cerebellum am 21. Lebenstag zur reifen Form entwickelt hätten.

2 METHODE

2.1 experimentelle Bedingung

Die experimentelle Bedingung oder unabhängige Variable bestand in der zeitlich modifizierten Bleiexposition. Insgesamt gab es fünf nach Applikationsbeginn und -dauer verschiedene Lebenszeiträume, in denen die Ratten belastet wurden (Abb.1, umseitig). Gemäß diesen unterschiedlichen Belastungsbedingungen fand eine Aufteilung in die Gruppen A bis E statt:

Gruppe A: Die Bleiexposition erfolgte pränatal über die Plazenta, neonatal via Muttermilch und postnatal durch bleihaltige Diät (durchgehend belastete Kontrollgruppe).

Gruppe B: Weder pränatal noch nach der Geburt wurde eine Bleiexposition durchgeführt (unbelastete Kontrollgruppe).

Gruppe C: Die Bleiexposition fand pränatal und neonatal statt, nach der Entwöhnung wurde bleifreie Diät gegeben.

Gruppe D: Nach pränataler Bleiexposition wurde neonatal bleifreie Milch und postnatal bleifreie Diät verabreicht (zur Technik Seite 19).

Gruppe E: Eine Bleiexposition erfolgte erst ab der Geburt mit bleihaltiger Milch und Diät, eine pränatale Belastung fand nicht statt (zur Technik Seite 19).

Die Bleidiät der belasteten Tiere enthielt sowohl für die Muttertiere als auch für die Jungtiere 1.38 g Bleiazetat oder umgerechnet 0.75 g Blei/kg Futter. Die Kontrolldiät war bleifreies Futter in ansonsten identischer Zusammensetzung.

Bleiexpositions- Bedingungen			
Bedingungs-gruppe	pränatal	neonatal	postnatal
A	Pb	Pb	Pb
B	N	N	N
C	Pb	Pb	N
D	Pb	N	N
E	N	Pb	Pb

Abb.1: Experimentelle Bedingung, Bleibelastung der Gruppen A bis E.
Pb = Bleidiät, N = Normaldiät.

Zur Sicherung der Bleiexposition wurde den Muttertieren retroorbital zweimal Blut für die PbB- Bestimmung entnommen: Sechs Tage vor der Verpaarung bei zwanzig Kontrolltieren und zwölf bleibelasteten Ratten und zur Zeit der Entwöhnung bei jeweils acht Muttertieren. Das Blut von je vier Tieren wurde für die durchgeführten Doppel- bis Vierfachbestimmungen zu einem Blutpool zusammengefaßt.

Die Blutentnahme bei den Jungtieren erfolgte ebenfalls mit der Entwöhnung im Alter von ca. vier Wochen, und zwar bei acht Ratten pro Expositionsbedingung, mit Ausnahme der Gruppe C, da sie bis zu diesem Zeitpunkt genauso wie die Gruppe A belastet worden war. Eine weitere Blutentnahme fand in der Zeit um die zwanzigste Lebenswoche bei acht Tieren der Gruppe A und jeweils sechs Tieren der anderen vier Gruppen statt. Das Blut wurde stets weiblichen Jungtieren* retroorbital

* Die weiblichen Tiere wurden entsprechend den männlichen exponiert, jedoch nicht zum Versuch herangezogen; somit war ausgeschlossen, daß ein Versuchstier durch eine etwaige einseitige Erblindung infolge der Punktion bei den Tests behindert wurde.

entnommen und das PbB in Doppelbestimmungen ermittelt.

Zehn Tage nach Beendigung des Versuchs wurde den 48 Versuchstieren des zweiten und dritten Durchgangs im Alter von 214 bzw. 254 Tagen in Äthernarkose Ventrikelblut entnommen. Da zu diesem Zeitpunkt auch die postnatal bleibelasteten Ratten bereits 54 Tage lang bleifreie Diät zu sich nahmen, wurde zusätzlich bei zwei 254 Tage alten Ratten der Expositionsbedingung E, die von Geburt an durchgehend belastet worden waren, eine Blutentnahme aus dem Herzen durchgeführt. Bei je zwei Versuchstieren pro Durchgang und Expositionsbedingung sowie den zwei zusätzlichen Tieren der Gruppe E, insgesamt also bei 22 Ratten, wurde das PbB gemessen und bei den zwölf Tieren im Alter von 254 Tagen darüberhinaus der Bleigehalt des Gehirns (PbG). Als weitere Parameter der Bleibelastung wurden bei allen 48 Versuchstieren, und zwar bei acht Tieren der Gruppe C und je zehn Tieren der übrigen Gruppen, der Hämatokrit (Hk) und die Aktivität der Aminolävulinsäure- Dehydratase (ALAD) gemessen. Alle diese Werte wurden für jede Ratte einzeln bestimmt.

Der Bleigehalt in Blut und Gehirn, gemessen in µg Blei pro 100 ml Vollblut bzw. 100 g Hirnfeuchtgewebe, wurde nach folgendem Verfahren analysiert: Die Organproben wurden zunächst gefriergetrocknet, und das organische Material wurde mit einem Tieftemperatur- Plasma- Verascher oxidativ zerstört; die Veraschungszeit betrug je nach Größe der Probe 18 bis 36 Stunden. Die verbleibende Matrix wurde mit konzentrierter Schwefelsäure und Wasserstoffperoxid versetzt, im Trockenschrank eine Stunde auf 150 Grad Celsius erhitzt und nach dem Erkalten in Wasser gelöst. Schließlich wurde das Blei mit Ca- EDTA* aus der wässrigen Lösung extrahiert und der Bleigehalt der organischen Phase mit Hilfe der flammenlosen Atomabsorptionsspektrophotometrie bestimmt.

---

* Kalzium- Äthylendiamintetraazetat (Ca- EDTA) ist ein Chelatbildner, der mit Blei eine Komplexbindung eingeht.

Die Ermittlung der ALAD- Aktivität, gemessen in Units pro Liter Erythrozyten (U/l), erfolgte nach der europäischen, standardisierten Methode nach BERLIN & SCHALLER (1974).

2.2 Versuchstiere

Versuchstiere (Vte) waren WU- Wistarratten aus der Züchtung S. IVANOVAS, Kisslegg.

2.3 Versuchsplan

Von 57 weiblichen Wistarratten (Gewicht ca. 170 g) erhielten 34 Tiere standardisiertes Normalfutter (Atromin 1310) und 23 Tiere eine bleihaltige Diät mit 1.38 g Bleiazetat/kg Futter. 54 Tage später wurden die Ratten verpaart. Unmittelbar nach der Geburt wurden die Würfe von fünf bleibelasteten Muttertieren mit denen von fünf unbelasteten Müttern ausgetauscht, so daß die Bleiexposition für einen Teil der Jungtiere mit der Geburt endete, für den anderen mit der Stillperiode begann; dies diente der Realisierung der Expositionsbedingung für die Gruppen D und E. Der Bleitransfer durch die Plazenta und in die Muttermilch wurde von GREEN & GRUENER (1974) nachgewiesen (Seite 7). Im Alter von vier Wochen wurden die Jungtiere entwöhnt und nach dem Geschlecht getrennt, die postnatale Ernährung erfolgte durch Normal- und Bleidiät, die mit dem Futter der Mütter identisch waren.

An den Tests nahmen 68 männliche Ratten teil, die per Zufall unter den Tieren der einzelnen Expositionsbedingungen ausgewählt wurden. Da ein Versuchsleiter die Lern- und Verhaltensprüfungen mit maximal zwölf Ratten täglich durchführen konnte, wurden drei aufeinander folgende Durchgänge gebildet. Die Tiere in den einzelnen Durchgängen waren zu zu Beginn des Versuchs ungefähr 120, 160 oder 200 Tage alt.

Am ersten Durchgang waren zwanzig Vte beteiligt mit je vier Ratten pro Bedingungsgruppe, am zweiten und dritten Durchgang jeweils 24 Vte, vier oder sechs pro Gruppe, so daß vierzehn Vte jeder Expositionsbedingung getestet wurden, mit Ausnahme der Gruppe C, die nur aus zwölf Tieren bestand (Tab.1).

Versuchstiere				
Bedingungs-gruppe	Durchgang 1	Durchgang 2	Durchgang 3	Su
A	4	6	4	14
B	4	6	4	14
C	4	4	4	12
D	4	4	6	14
E	4	4	6	14
Summe	20	24	24	68

Tab.1: Verteilung der 68 Vte auf die einzelnen Durchgänge und Expositionsbedingungen.

Bei dem Versuchsplan handelt es sich schematisch gesehen um einen 5 x 2 - Plan mit abhängigen Stichproben und abhängigen Messungen. Die unabhängige Bedingung bestand aus den fünf voneinander verschiedenen Expositionszeiträumen für Blei, die zwei abhängigen Variablen aus dem open-field-test und dem Diskriminationslernen.

2.4 Zeitplan

Wie bereits berichtet (Seite 20) wurden die Vte in drei Durchgängen zu zwanzig und zweimal 24 Tieren sukzessive den Lern- und Verhaltenstests unterzogen. Dabei wurde ein bestimmter Zeitplan festgelegt, der in ähnlicher Form schon in einer früheren Untersuchung Verwendung fand (WINNEKE et al., 1977).

Zeit (Tage)			
1 - 5	6 - 7	8 - 13	14 - 44
open-field-test	Pause	Gewöhnung an den Sprungstand	Diskrimina-tionslernen

Abb.2: Zeitlicher Ablauf der Tests.

In den ersten fünf Tagen fand der open-field-test statt. Nach einer zweitägigen Pause schloß sich vom achten bis zum dreizehnten Tag die Gewöhnung an den Sprungstand an. Hierauf folgte unmittelbar die Lernprüfung, die sich über 27 Lerntage erstreckte. Der Lerntest dauerte insgesamt 31 Tage, da nach sechs Tagen jeweils eine eintägige Pause eingelegt wurde; in Vorversuchen hatte sich bei diesem Vorgehen keine Beeinträchtigung der Lernleistung gezeigt (Abb.2).

2.5 abhängige Variable

Zur Aufzeichnung der abhängigen Variable dienten folgende Apparate:

1. Der open-field-test nach BROADHURST (1960), jedoch ohne die Verwendung standardisierter Licht- und Lärmintensitäten. Der open-field-test war innen weiß gestrichen und durch schwarze Markierungslinien in die Segmente unterteilt (Abb.3, umseitig). Das Verhalten der Ratten im open-field-test wurde zur späteren Auswertung von einem Videorecorder aufgezeichnet.

2. Der nach SUTHERLAND & MACKINTOSH (1971) modifizierte LASHLEY- Sprungstand. Eine zusätzliche Umrahmung mit einer Rückwand und zwei seitlichen Wänden von 5 cm Höhe sollte die Aufmerksamkeit der Vte mehr nach vorne auf die Stimuli konzentrieren und die Explorationsmöglichkeiten einschränken (Abb.4, Seite 24).

Die Verhaltensweisen im open-field-test und das Diskriminationslernverhalten im Sprungstand stellten die abhängige Variable dar.

1. Open-field-test

An fünf aufeinander folgenden Tagen wurden über eine Zeitspanne von jeweils zwei Minuten folgende Verhaltensweisen per Videorecorder aufgezeichnet und später nach der Häufigkeit ihres Auftretens ausgewertet:

a) Ambulation

Die Anzahl der durchlaufenen Segmente wurde ausgezählt. Ein Segment galt als durchlaufen, wenn es mit allen vier Pfoten betreten worden war. Es war nicht erforderlich, daß sich alle Pfoten gleichzeitig in einem Segment befanden.

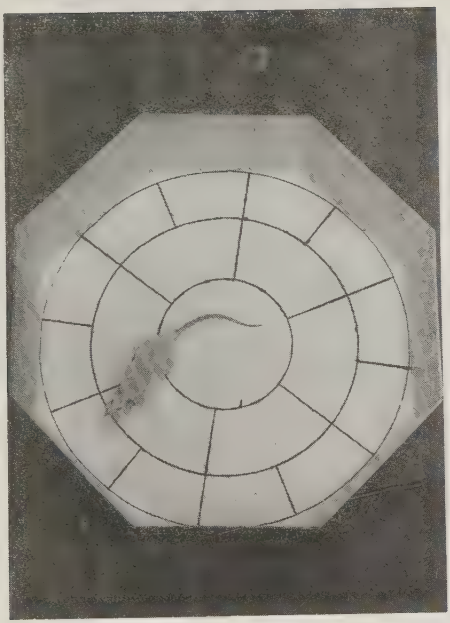

Abb.3: Open-field-test nach
BROADHURST (1960).

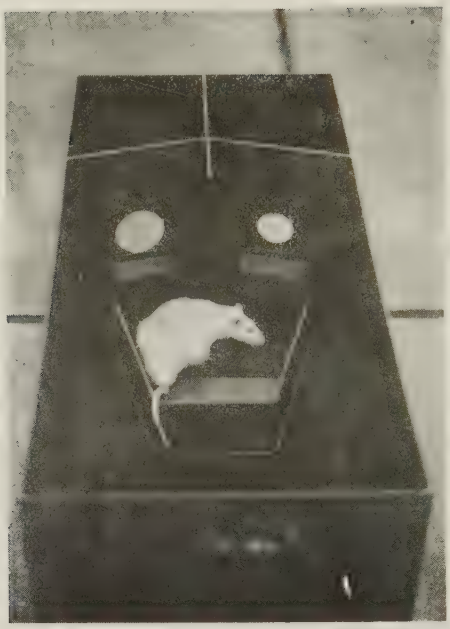

Abb.4: Nach SUTHERLAND & MACKINTOSH (1971) modifizierter LASHLEY- Sprungstand.

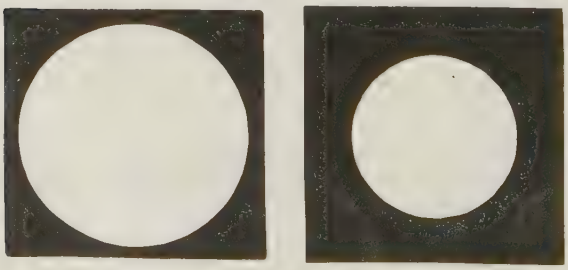

Abb.5: Im Versuch verwendetes Diskriminations-musterpaar.

b) Rearing

Häufigkeit des Aufrichtens; gezählt wurden sowohl das freie Aufrichten im open-field als auch das Aufrichten an der Wand.

c) Grooming

Häufigkeit, mit der sich die Ratten putzten oder kratzten.

d) Defecation

Anzahl der Ködel; das Urinierverhalten blieb unberücksichtigt.

2. Diskriminationslerntest

Die Diskriminationsaufgabe bestand in der Unterscheidung zwischen zwei Kreisen mit verschiedenen Durchmessern (Abb.5, Seite 24), 7.5 cm und 5.5 cm. Jedes Vt absolvierte im Sprungstand fünfzehn Durchgänge (Trials) pro Tag, wobei die Wahl des kleineren Kreises jedesmal als richtige Entscheidung belohnt wurde. Notiert wurde die Anzahl der Fehler, also die falsche Wahl, Das Kriterium des Lerntests war erreicht, wenn ein Tier an zwei aufeinander folgenden Lerntagen zwei oder weniger Fehler pro Tag machte. Nach Ablauf von 27 Lerntagen wurde der Test auch für die Vte beendet, welche das Kriterium bis dahin nicht erreicht hatten.

2.6 Versuchsdurchführung

Den Ablauf des gesamten Experiments bezogen auf das Alter der Ratten zeigt die Abb.6 (umseitig). Der Modus der Bleiexposition für Mutter- und Jungtiere wurde bereits im Versuchsplan dargestellt (Seite 19).

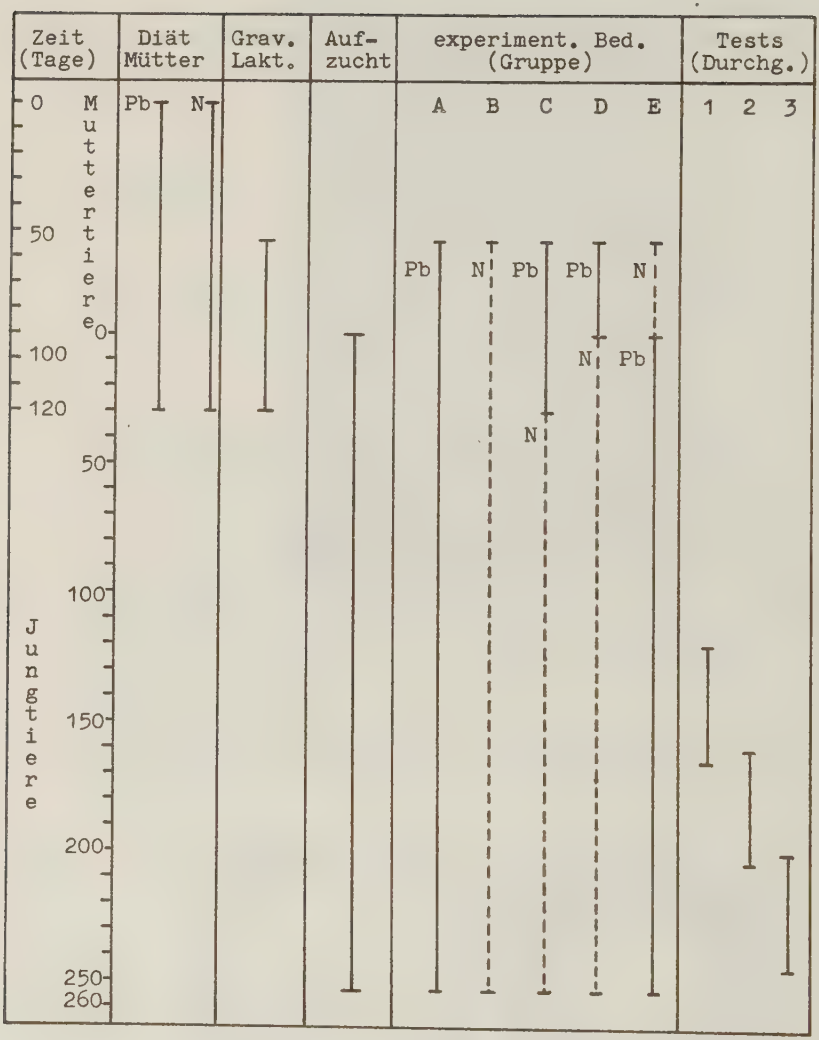

Abb.6: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs vom Zeitpunkt der Bleigabe an die Muttertiere (Tag 0) bis zur Beendigung des Experiments.

Pb = Bleidiät, N = Normaldiät

Zu Beginn der Tests wurde per Zufall die für den entsprechenden Durchgang benötigte Anzahl Vte ausgewählt und in Einzelkäfigen isoliert. Bei den postnatal bleibelasteten Ratten wurde zu diesem Zeitpunkt die Bleidiät abgesetzt, so daß alle Vte das gleiche Futter erhielten.

Vom ersten bis fünften Tag wurden die Ratten durch ein ca. zweiminütiges Handling mit dem Versuchsleiter vertraut gemacht; dazu wurde jede Ratte aus dem Käfig genommen, gestreichelt und auf dem Arm gehalten. Beim Handling war ein Eingehen auf die Eigenheiten des einzelnen Tieres erforderlich, so daß ein individuell unterschiedliches Vorgehen unvermeidbar war.

Bei den Ratten des zweiten Durchgangs wurden am ersten Tag zwei Vte gegen altersgleiche Tiere derselben Expositionsbedingung ausgetauscht. Ein Vt der Gruppe A hatte sich eine Pfotenverletzung zugezogen, die Einfluß auf das Testverhalten hätte nehmen können, ein anderes Vt der Gruppe D war ausgesprochen wild und bissig.

Im Anschluß an das tägliche Handling fand über denselben fünftägigen Zeitraum der open-field-test statt. Jedes Tier wurde einzeln in den inneren Kreis des in sechzehn Segmente aufgeteilten open-field von 80 cm Durchmesser gesetzt und nach Ablauf von zwei Minuten wieder herausgenommen; in dieser Zeitspanne wurde das Verhalten des Tieres mit einem Videorecorder aufgezeichnet. Vor dem Start der nächsten Ratte wurde der open-field-test von Kot und Urin gesäubert.

Vom ersten Tag des Handlings und open-field-tests bis zum Erreichen des Lernkriteriums wurde an jedem Versuchstag eine Gewichtskontrolle der Vte durchgeführt.

In den ersten sieben Tagen wurde die aufgenommene Futtermenge bestimmt und daraus für jede Ratte die durchschnittliche tägliche Nahrungsaufnahme ermittelt. Während der Tage acht bis zehn wurde die Diät auf 0 %, 50 % und 80 % dieses

Betrags reduziert; die 80 %ige Reduktion wurde bis zum Erreichen des Lernkriteriums beibehalten. Wasser erhielten alle Vte ad libidum.

Am achten Tag begann die sechstägige Gewöhnung der Vte an den Sprungstand. Am ersten Tag der Gewöhnung war die Sprungplattform an die Aufsprungflächen herangeschoben worden und die Türen waren entfernt. Die Vte wurden zu fünft oder sechst in den Apparat gesetzt, wo sie beliebig Futter zu sich nehmen konnten. Zum Abbau von Furcht- und Neuheitsreaktionen wurden die Ratten für eine halbe Stunde dort belassen. Am zweiten Gewöhnungstag absolvierte jedes Tier fünfzehn Trials, bei denen es auf die Sprungplattform gesetzt wurde, durch eine der weit offenen Türen lief und in der erreichten Futterbox zwanzig Sekunden Futterbelohnung erhielt. Während des dritten und vierten Tages wurde die Plattform von den Aufsprungflächen weggeschoben, bis die Vte eine Distanz von 10 cm übersprangen; dafür wurden dreißig Trials benötigt. Zugleich wurde die Belohnungszeit auf zehn Sekunden verkürzt. Am fünften und sechsten Tag der Gewöhnung wurde der Öffnungswinkel der Türen ständig verkleinert, bis am Ende des sechsten Tages nach weiteren dreißig Trials alle Vte eine angelehnte Tür aufstießen, um zur Futterbox zu gelangen. Vom zweiten Tag an registrierte der Versuchsleiter, zu welcher Seite die Vte sprangen. Um die Ausbildung starker Positionsgewohnheiten zu vermeiden, wurden die Tiere während der folgenden Gewöhnungstage gelegentlich angehalten, zur weniger bevorzugten Seite zu springen.

Am Tage nach dem Vortraining wurden die zu unterscheidenden Stimuli per Magnet an die Türen geheftet, die Tür mit dem "negativen" Stimulus (großer Kreis) wurde verschlossen. Die Vte erhielten nur dann eine Futterbelohnung von zehn Sekunden, wenn sie zur Tür mit dem "positiven" Stimulus (kleiner Kreis) sprangen und diese aufstießen. Im anderen Fall wurden sie für zehn Sekunden vor dem "negativen" Stimulus auf

Aufsprungfläche belassen. Eine Trennwand verhinderte, daß die Tiere zur richtigen Tür überwechselten. Nach einem solchen Fehler wurde das Tier auf die Sprungplattform zurückgesetzt und mußte den Versuch wiederholen. Beim dritten erfolglosen Versuch nahm der Versuchsleiter das Vt hoch und setzte es vor die Tür mit dem "positiven" Stimulus. Für die Auswertung wurde nur der erste fehlerhafte Versuch gewertet.

Jedes Tier absolvierte pro Tag fünfzehn Trials; die Position der Stimuli wurde nach einer Zufallsanordnung so geändert, daß ein Stimulus nicht häufiger als zweimal hintereinander auf derselben Seite auftrat.

Da die Vte des ersten Durchgangs das Lernkriterium z.T. erheblich früher erreichten als in der Untersuchung von WINNEKE et al. (1977), wurde im zweiten und dritten Durchgang das methodische Vorgehen analog zu diesem Experiment folgendermaßen abgeändert: Erstens wurde die Distanz zwischen Plattform und Aufsprungflächen auf 11 cm erhöht, und zweitens wurde das Vt nach drei erfolglosen Versuchen erneut auf die Plattform gesetzt, der Weg zum "negativen" Stimulus jedoch versperrt und somit die Ratte gezwungen, den "positiven" Stimulus zu wählen.

2.7 zeitliche und räumliche Bedingungen

Die Versuche fanden in einem Zeitraum von ungefähr fünf Monaten vom 9. Januar bis zum 19. Mai 1978 statt, der erste Durchgang wurde vom 9.1. bis zum 22.2. getestet, die Vte des zweiten und dritten Durchgangs vom 13.2. bis zum 28.3. bzw. vom 27.3. bis zum 10.5.1978. Die Tests erfolgten stets nachmittags zwischen 14.00 und 19.00 Uhr in einem Versuchsraum von ca. zwei mal vier Meter Größe, der von zwei Neonröhren à 25 Watt beleuchtet wurde und während der Versuchsdauer eine durchschnittliche Temperatur von 25 Grad Celsius

aufwies. Derselbe Raum diente allen Ratten von Geburt an auch als Aufenthaltsraum außerhalb der Versuchszeiten.

Eine automatische Vorrichtung sorgte dafür, daß das Licht regelmäßig um 21.00 Uhr aus- und um 9.00 wieder angeschaltet wurde.

2.8 Versuchsleiter

Die Verhaltens- und Lerntests wurden von zwei männlichen Versuchsleitern (Vl) als Blindversuche durchgeführt, d.h. die Vl wußten nicht, welches Vt welcher Bedingungsgruppe entstammte. Zu diesem Zweck wurden die jeweiligen Vte von einer dritten Person isoliert und nach einem den Vl unbekannten Schlüssel markiert. Jedem Vl waren im ersten Durchgang zehn, im zweiten und dritten Durchgang je zwölf Tiere zugeteilt, die ausschließlich von ihm betreut wurden.

2.9 Auswertung

Zur Beurteilung einer etwaigen Bleiintoxikation wurden die belasteten und unbelasteten Muttertiere hinsichtlich der Wurfgrößen und der Dauer der Gravidität varianzanalytisch miteinander verglichen; als Graviditätsdauer wurde der Zeitraum vom Tag der Verpaarung bis zum Wurftermin angenommen. Während des Versuchs wurden für die jeweiligen Vte die Tagesgewichte registriert. Das mittlere Gewicht in den ersten fünf Testtagen, vor der Nahrungsdeprivation, wurde mittels einfacher Varianzanalyse auf Gruppenunterschiede überprüft.

In zwei früheren Untersuchungen (WINNEKE et al., 1977; KRASS et al., 1980) reagierten die Ratten auf die Futterreduktion mit einem zeitlich verzögerten Gewichtsabfall, dem eine in Abhängigkeit von der Expositionsbedingung unterschiedliche Stabilisierungsphase folgte. Dieses Verhalten läßt sich mit

einem nichtlinearen Ausgleichsmodell beschreiben, in dem ein exponentieller Teil den Abfall am Anfang und ein linearer Term die Phase der Stabilisierung beschreibt. Das formale Modell hierzu lautet (KRASS et al., 1980):

$$Y(T) = B(e^{A*T} - 1) + C*T$$

Y = Ausgangsgewicht in Gramm
T = Zeit in Tagen
A,B,C = Koeffizienten der Ausgleichskurve

Im vorliegenden Versuch wurde dem individuellen Gewichtsverlauf jedes Vt ebenfalls ein Modell dieser Art angepaßt. Daraus wurden die maximale Gewichtsreduktion innerhalb der ersten sechzehn Tage nach Futterreduktion sowie die schließliche Gewichtsänderung pro Tag, zusammengefaßt als Steigung dieser Modellfunktion, als Parameter für das Gewichtsverhalten verwendet.

Ein varianzanalytischer Gruppenvergleich erfolgte auch für die ALAD- Aktivität und den Hämatokrit, nicht hingegen für das PbB und das PbG; hier fanden lediglich Mittelwertsberechnungen statt.

Die vom Videorecorder aufgezeichneten Verhaltensweisen im open-field-test wurden von einem der V1 (von mir) blind, d.h. ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit, hinsichtlich der Häufigkeit ihres Auftretens ausgewertet. Zur Ermittlung der Ambulationswerte wurde eine Klarsichtfolie am Bildschirm befestigt, die Segmente darauf nachgezeichnet und mit einem Stift der Schwanzansatz der Ratte im open-field verfolgt; anschließend wurden die Linien in allen Segmenten ausgezählt. Eine Mitarbeiterin notierte gleichzeitig die Häufigkeit des Rearing und Grooming. Die Zahl der Ködel war bereits während des Versuchs festgestellt worden.

Für jede im open-field-test registrierte Verhaltensweise wurden Summenwerte pro Bedingungsgruppe über die fünf Testtage gebildet. Daraufhin wurden die Variablen durch eine mehrfache Varianzanalyse auf Mittelwertsunterschiede ge-

prüft, dies bezüglich des Effekts der Gruppen und der Tage sowie der Interaktion zwischen Gruppen und Tagen. Da aus technischen Gründen für die Mehrfachanalyse eine einheitliche Matrix erforderlich war, wurden die zwölf Ratten der Gruppe C um zwei fiktive Tiere ergänzt, deren Werte mit den entsprechenden Mittelwerten dieser Gruppe übereinstimmten; so konnte mit einer einheitlichen Gruppengröße von vierzehn Tieren gerechnet werden (zur Auswirkung auf die Meßergebnisse Seite 41, Fußnote).

Die Auswertung der Lerndaten erfolgte nach zwei Kriterien: Mittels mehrfacher Varianzanalyse wurden die Fehler pro Lerntag auf Gruppen- und Tageseffekte sowie auf eine Wechselwirkung zwischen Gruppen und Tagen untersucht. Dabei wurde die Matrix vereinheitlicht, indem wiederum die Gruppe C um zwei fiktive Tiere vermehrt wurde; außerdem wurden die unterschiedlichen Anzahlen der zum erfolgreichen Lernen benötigten Tage ausgeglichen, indem für jedes Vt die restlichen Tage bis zum Zeitlimit von 27 Tagen mit dem Fehlerwert aufgefüllt wurden, mit dem das Lernkriterium erreicht worden war. Dazu wurde der höhere von den an den beiden letzten Lerntagen erzielten Fehlerwerten (maximal zwei) verwendet.

Ein weiteres Maß waren die Lerntage bis zum Erreichen des Kriteriums. Eine einfache Varianzanalyse diente zum Vergleich der Gruppenwerte. Zusätzlich wurde für die Gruppenmediane der U- Test nach MANN- WHITNEY gerechnet. Zum Ausschluß möglicher Alterseffekte fand eine Überprüfung der drei Durchgänge auf Mittelwertsunterschiede mit einer einfachen Varianzanalyse statt.

Die Auswertung der Lerndaten erfolgte für alle drei Durchgänge trotz des nach dem ersten Durchgang abgewandelten methodischen Vorgehens, da ein varianzanalytischer Vergleich der Werte des ersten Durchgangs mit denen der restlichen Vte keine signifikanten Unterschiede erbrachte.

Die statistische Auswertung wurde unter Verwendung der elektronischen Rechenanlage des Medizinischen Instituts für Umwelthygiene an der Universität Düsseldorf mit Hilfe der dort vorhandenen Programme durchgeführt.

3 ERGEBNISSE

Aus Gründen der Übersichtlichkeit beschränkt sich der Text auf die Darstellung wesentlicher Werte. Die Resultate für alle Variablen werden in Tabellen und Kurvenabbildungen zusammengefaßt.

3.1 allgemeine körperliche Entwicklung, Gewichtsverhalten

Die bleibelasteten Muttertiere zeigten keine klinisch manifesten Zeichen der Bleiintoxikation wie Paraplegie, Ataxie, Konvulsionen u.ä.; die Jungtiere waren ebenfalls frei von Vergiftungssymptomen. Sowohl die Wurfgrößen als auch die Graviditätsdauer wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen belasteten und unbelasteten Muttertieren auf (Tab.2, umseitig).

Das Gewicht der Vte, gemessen über die ersten fünf Testtage, zeigte keine signifikanten Differenzen zwischen den Bedingungsgruppen. Auch ließen der maximale Gewichtsverlust und die schließliche Gewichtsänderung, berechnet nach der oben erwähnten Modellfunktion (Seite 31), keine signifikanten Gruppenunterschiede erkennen (Tab.3, umseitig). Dementsprechend wichen die Verlaufskurven für den Gewichtsabfall nach Futterreduktion, gebildet aus den Mittelwerten für die Bedingungsgruppen, nicht erkennbar voneinander ab (Abb.7, Seite 36). Auf eine Mittelwertsprüfung getrennt nach den Altersgruppen wurde verzichtet, da alle Bedingungsgruppen eine annähernd gleiche Alterszusammensetzung aufwiesen. Auch hätte die Aufteilung in Subgruppen die Anwendung statistischer Tests infolge der reduzierten Sichprobenumfänge nicht mehr zugelassen. Zum Gewichtsverhalten Tab. 8 bis 13 im Anhang (Seite 78 bis 89).

Parameter der Bleiintoxikation				
	Bleidiät (23)	Normaldiät (34)	F	P
	$\bar{X} \pm Sx$	$\bar{X} \pm Sx$		
Wurfgrößen (Junge/Wurf)	9.0 ± 5.7	8.6 ± 2.8	0.40	>0.05
Graviditätsdauer (Tage)	30.2 ± 5.7	29.7 ± 8.3	0.06	>0.05

Tab.2: Wurfgrößen und Graviditätsdauer (Zeitraum von der Verpaarung bis zum Wurftag) der 23 belasteten und 34 unbelasteten Muttertiere. Mittelwerte, Standardabweichungen, Prüfung auf Mittelwertsunterschiede.

Gewichtsverhalten							
	Gr. A (14)	Gr. B (14)	Gr. C (12)	Gr. D (14)	Gr. E (14)	F	P
	$\bar{X} \pm Sx$	$\bar{X} \pm Sx$	$\bar{X} \pm Sx$	$\bar{X} \pm Sx$	$\bar{X} \pm Sx$		
erste fünf Testtage (g)	358.6 ± 33.2	356.7 ± 17.3	356.2 ± 33.5	354.9 ± 28.8	357.3 ± 31.7	0.03	>0.05
maximaler Gewichtsverlust	-16.0 ± 4.6	-16.0 ± 6.1	-18.1 ± 7.3	-17.7 ± 5.6	-18.7 ± 5.7	0.23	>0.05
schließliche Stabilisierung	-0.7 ± 0.6	-0.5 ± 1.0	-0.4 ± 0.8	-0.6 ± 1.0	-0.4 ± 0.7	0.61	>0.05

Tab.3: Körpergewicht der Vte während der ersten 5 Testtage, maximaler Gewichtsverlust und schließliche Stabilisierung. Mittelwerte und Standardabweichungen für die Bedingungsgruppen A bis E. Prüfung auf Mittelwertsunterschiede. Die Werte der beiden letzten Parameter sind einer Modellfunktion entnommen (dazu Seite 31).

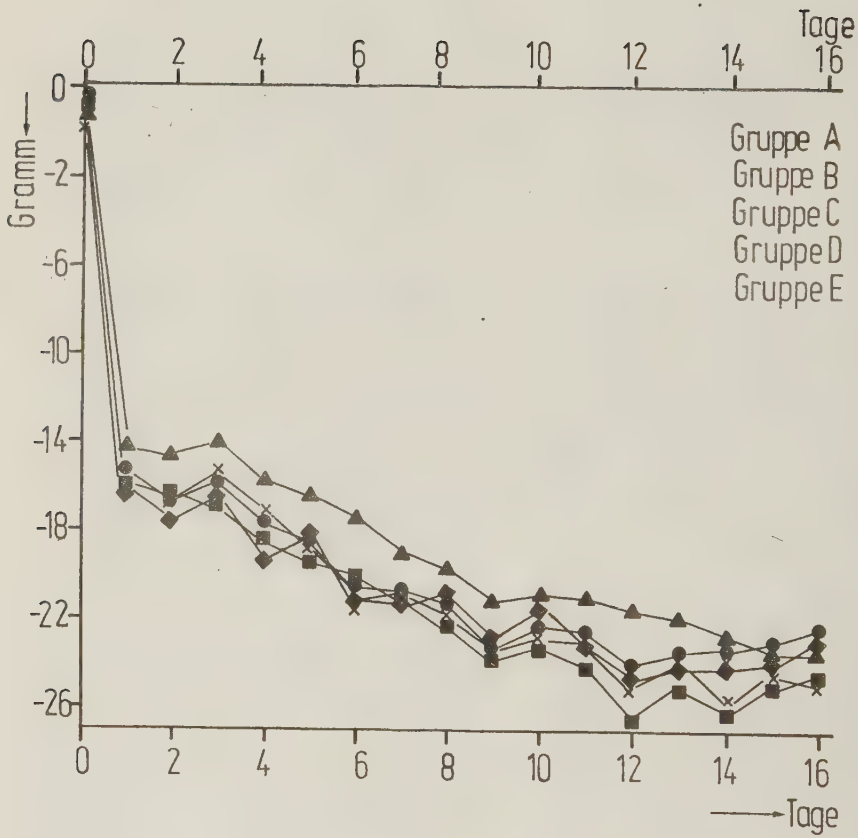

Abb.7: Gewichtsverlust (in Gramm) während der sechzehn Tage nach Futterreduktion (Tag 0). Mittelwertskurven für die Bedingungsgruppen A bis E.

3.2 laborchemische Bestimmungen

3.2.1 Blut- Bleikonzentration

Ungefähr eine Woche vor der Verpaarung und zum Zeitpunkt der Entwöhnung lagen die mittleren Blutbleiwerte für die bleibelasteten Muttertiere zwischen 25 und 30 µg/dl, bei Gabe von Normaldiät hingegen wurde der Wert von 5 µg/dl nicht überschritten (Tab.4, Seite 39).

Das PbB der Jungtiere bei der Entwöhnung, welches die Expositionsbedingung während der Gravidität und Laktation beinhaltete, lag für die durchgehend belasteten Tiere der Gruppe A mit durchschnittlich 30 µg/dl im gleichen Bereich wie das der bleiexponierten Mütter. Das PbB der erst ab der Geburt belasteten Ratten der Gruppe E war mit 20.8 µg/dl deutlich niedriger, während es bei den Tieren der Gruppe D, die nur pränatal Blei erhielten, ebenso wie bei den völlig bleifrei ernährten Tieren der Gruppe B in nicht meßbar geringer Konzentration vorlag. In der zwanzigsten Lebenswoche war der Blutbleigehalt bei den erwähnten Bedingungsgruppen gegenüber der vorherigen Messung nur unwesentlich verändert. Die Ratten der Gruppe C, für die bis zur Entwöhnung aufgrund gleicher Belastungsbedingungen das gleiche PbB wie bei der Gruppe A anzunehmen war, hatten durch das Absetzen des Bleis mit der Entwöhnung Blutbleiwerte, die denen der Gruppe B entsprachen. Im Alter von 214 und 254 Tagen, 54 Tage nach Beendigung der Bleiexposition, war das mittlere PbB der Gruppen A und E auf etwa ein Drittel des Wertes abgefallen, der bei Aufrechterhaltung der Belastung bis zur Blutentnahme gemessen worden wäre; dies zeigt der Vergleich mit den bis dahin weiterbelasteten Ratten der Expositionsbedingung E. Die Werte für die anderen Gruppen lagen alle unter 5 µg/dl (Tab.4 und 5, Seite 39 bis 40).

3.2.2 Gehirn- Bleikonzentration

Das PbG, gemessen am 254. Lebenstag, war mit 0.3 µg/100 g am niedrigsten im Gehirn der völlig unbelasteten Ratten. Ca. zwei- bis dreimal so hoch waren die Werte für die Vte, die bis zur Geburt oder bis zur Entwöhnung Blei erhielten; mit 0.7 bzw. 0.8 µg/100 g waren sie jedoch erheblich niedriger als bei den Tieren, die auch postnatal belastet worden waren und erst 54 Tage lang kein Blei mehr zu sich nahmen (5.5 und 9.0 µg/100 g). Die Konzentrationen für die weiterbelasteten Ratten der Gruppe E lagen auch im Gehirn mit durchschnittlich 29.5 µg/100 g um ein Mehrfaches höher.

Das PbG der Vte, die nicht oder längstenfalls bis zur Entwöhnung belastet worden waren, war im Vergleich zu den entsprechenden Blutbleiwerten um den Faktor sechs bis sechzehn niedriger, während das PbG und das PbB bei den postnatal belasteten Tieren in etwa übereinstimmten (Tab.5, Seite 40).

3.2.3 ALAD- Aktivität, Hämatokrit

Die ALAD- Aktivitäten der postnatal belasteten Gruppen wiesen 54 Tage nach Absetzen der Bleidiät eine signifikante Verminderung gegenüber den anderen Gruppen auf. Hierbei war die Aktivität bei der Gruppe E mit 3.0 U/l hoch signifikant erniedrigt, während der Aktivitätsverlust bei der Gruppe A (4.1 U/l) geringer ausgeprägt war.

Die Hämatokrit- Bestimmungen wiesen mit Mittelwerten zwischen 44.4 % und 46.1 % keine signifikanten Gruppenunterschiede auf (Tab.6, Seite 40).

Blut - Bleikonzentrationen (µg/100 ml)					
Zeitpunkt	Muttertiere				
	Bleidiät	Normaldiät			
	$\bar{X} \pm Sx$	$\bar{X} \pm Sx$			
vor der Verpaarung	25.7 ± 5.1	4.1 ± 0.9			
Entwöhnung	29.5 ± 10.5	1.6 ± 0.1			
	Jungtiere				
	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D	Gruppe E
	$\bar{X} \pm Sx$	$\bar{X} \pm Sx$	$\bar{X} \pm Sx$	$\bar{X} \pm Sx$	$\bar{X} \pm Sx$
Entwöhnung	30.0 ± 9.0	0.0 ± 0.0	n.g.	0.0 ± 0.0	20.8 ± 4.2
ca. 20. Lebenswoche	30.8 ± 3.5	1.7 ± 0.1	1.8 ± 0.4	2.6 ± 0.7	23.7 ± 0.8
ca. 214 Tage alt	10.8 ± 0.0*	3.1 ± 0.7	3.4 ± 0.5	2.8 ± 0.9	9.8 ± 4.3*
ca. 254 Tage alt	13.7 ± 0.8*	4.9 ± 0.6	4.7 ± 0.5	4.6 ± 0.1	10.7 ± 2.6*

Tab.4: Bleikonzentrationen im Blut der Mutter- und Jungtiere zu verschiedenen Zeitpunkten ihres Lebens; Mittelwerte und Standardabweichungen. n.g. = nicht gemessener Wert, da die Bleiexposition bis zu diesem Zeitpunkt mit der für die Gruppe A identisch war.

*Bei den Vte der Gruppen A und E war die Bleidiät seit 54 Tagen durch Normaldiät ersetzt.

Blut-, Gehirn - Bleikonzentrationen						
	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D	Gruppe E	Exp.bed. E
	$\bar{X} \pm Sx$	$\bar{X} \pm Sx$	$\bar{X} \pm Sx$	$\bar{X} \pm Sx$	$\bar{X} \pm Sx$	$\bar{X} \pm Sx$
PbB (µg/dl)	13,7 ± 0.8	4.9 ± 0.6	4.7 ± 0.5	4.6 ± 0.1	10.7 ± 2.6	30.7 ± 10.0
PbG (µg/100g)	5.5 ± 4.9	0.3 ± 0.0	0.8 ± 0.4	0.7 ± 0.5	9.0 ± 1.4	29.5 ± 10.6

Tab.5: Bleikonzentrationen in Blut und Gehirn der Vte im Alter von 254 Tagen, Vte der Gruppen A und E seit 54 Tagen bleifrei ernährt; zum Vergleich die Werte für die weiterbelasteten Tiere der Expositionsbedingung E (rechte Spalte). Mittelwerte und Standardabweichungen.

ALAD - Aktivitäten und Hämatokritwerte						
	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D	Gruppe E	F
	$\bar{X} \pm Sx$	$\bar{X} \pm Sx$	$\bar{X} \pm Sx$	$\bar{X} \pm Sx$	$\bar{X} \pm Sx$	
ALAD (U/l)	4.1 ± 0.9*	5.3 ± 1.4	5.4 ± 1.0	5.5 ± 1.0	3.0 ± 0.7**	11.02
Hk (Vol%)	44.8 ± 0.8	45.9 ± 1.7	46.1 ± 1.4	45.7 ± 1.4	44.4 ± 2.6	1.66

Tab.6: ALAD- Aktivitäten und Hämatokritwerte der Vte im Alter von 214 und 254 Tagen, Vte der Gruppen A und E seit 54 Tagen bleifrei ernährt. Mittelwerte und Standardabweichungen, Prüfung auf Mittelwertsunterschiede.

* signifikant verschieden ($p < 0.05$) von den Vte der Kontrollgruppe B.

** hoch signifikant verschieden ($p < 0.01$) von den Vte der Kontrollgruppe B.

3.3 open-field- Verhalten

Die mehrfache Varianzanalyse erbrachte für die beobachteten Variablen Ambulation, Rearing, Grooming und Defecation keine signifikanten Mittelwertsunterschiede zwischen den Gruppen; ein Effekt der Expositionsbedingung auf das open-field-Verhalten war also nicht nachweisbar*. Für alle vier Variablen zeigte sich ein signifikanter Effekt der Tage, dessen Ursache aus den Kurvenverläufen ersichtlich ist (Abb.8 bis 11, Seite 42 bis 45): Bei den Variablen Ambulation und Rearing lagen die Häufigkeitswerte am ersten Testtag für alle Bedingungsgruppen relativ hoch und fielen zum zweiten Tag hin stark ab; die Variable Grooming wies über die fünf Testtage einen Anstieg, die Defecation eine Abnahme in ihrer Auftretenshäufigkeit auf. Zwischen Tagen und Gruppen gab es bei keiner Variablen eine signifikante Wechselwirkung. Zum open-field- Verhalten Tab.14 bis 22 im Anhang (Seite 90 bis 96).

---

* Die bei der Mehrfachanalyse erfolgte Ergänzung der Gruppe C um zwei fiktive Tiere in Form der entsprechenden Gruppenmittelwerte verringert durch Verengung der Streubreite die Irrtumswahrscheinlichkeit der Analyse; daher hätte sie nur beim Auftreten signifikanter Gruppendifferenzen berücksichtigt werden müssen.

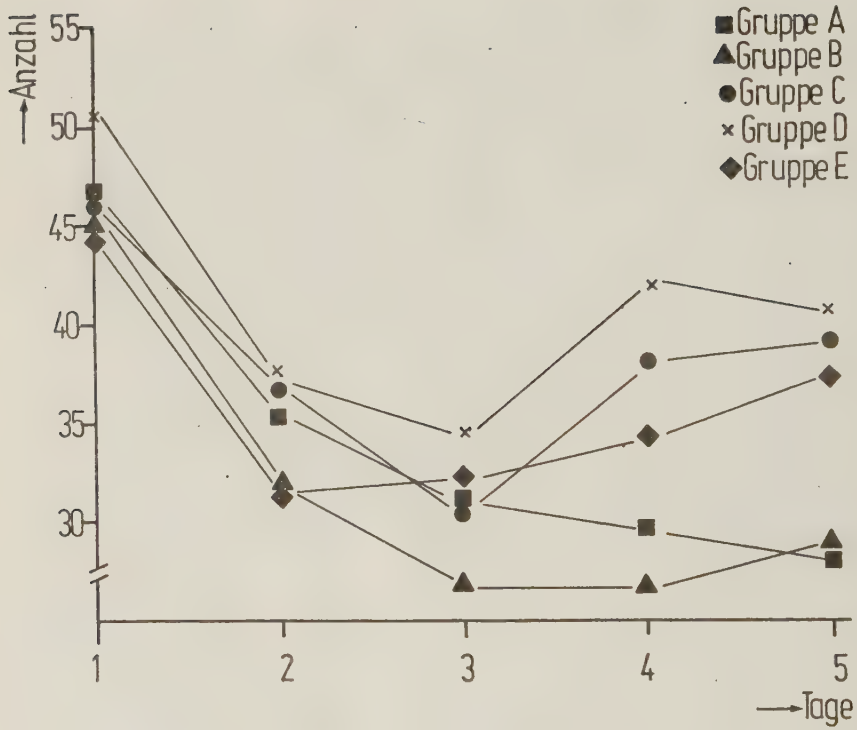

Abb.8: Ambulation während der fünf Tage des open-field-tests (absolute Häufigkeiten). Mittelwertskurven für die Bedingungsgruppen A bis E.

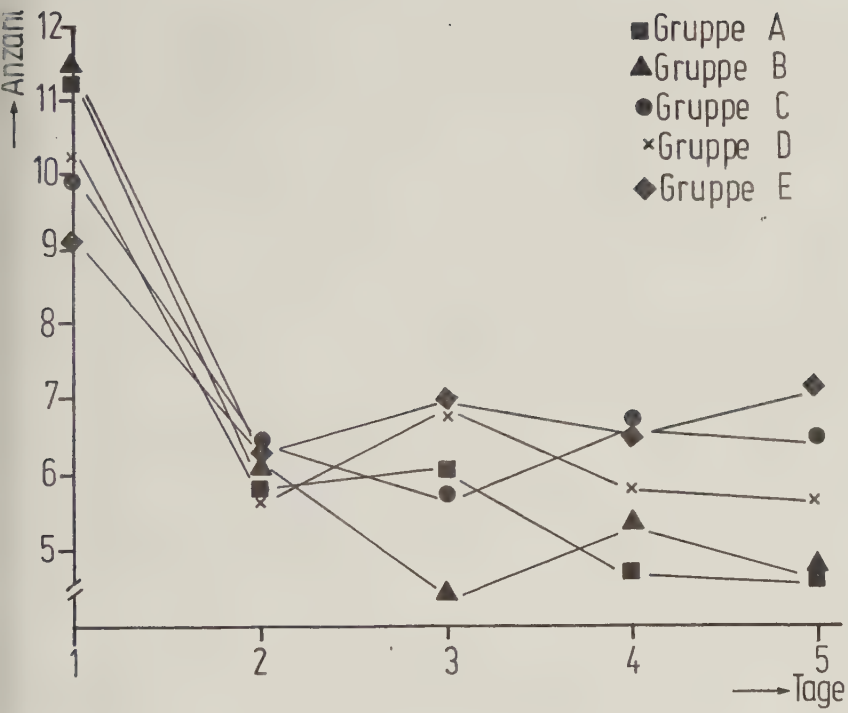

Abb.9: Rearing während der fünf Tage des open-field-tests (absolute Häufigkeiten). Mittelwertskurven für die Bedingungsgruppen A bis E.

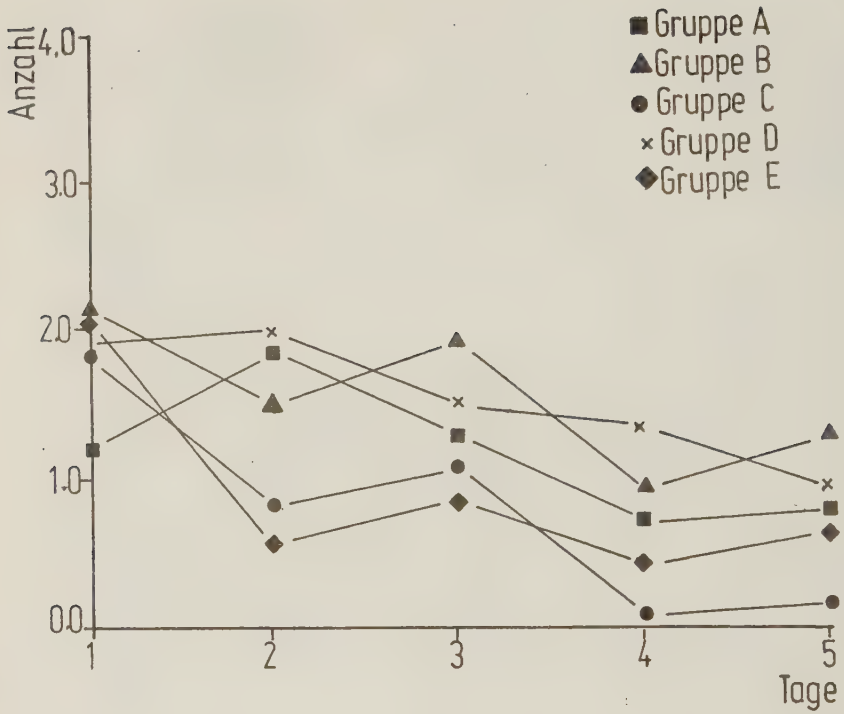

Abb.10: Defecation während der fünf Tage des open-field-tests (absolute Häufigkeiten). Mittelwertskurven für die Bedingungsgruppen A bis E.

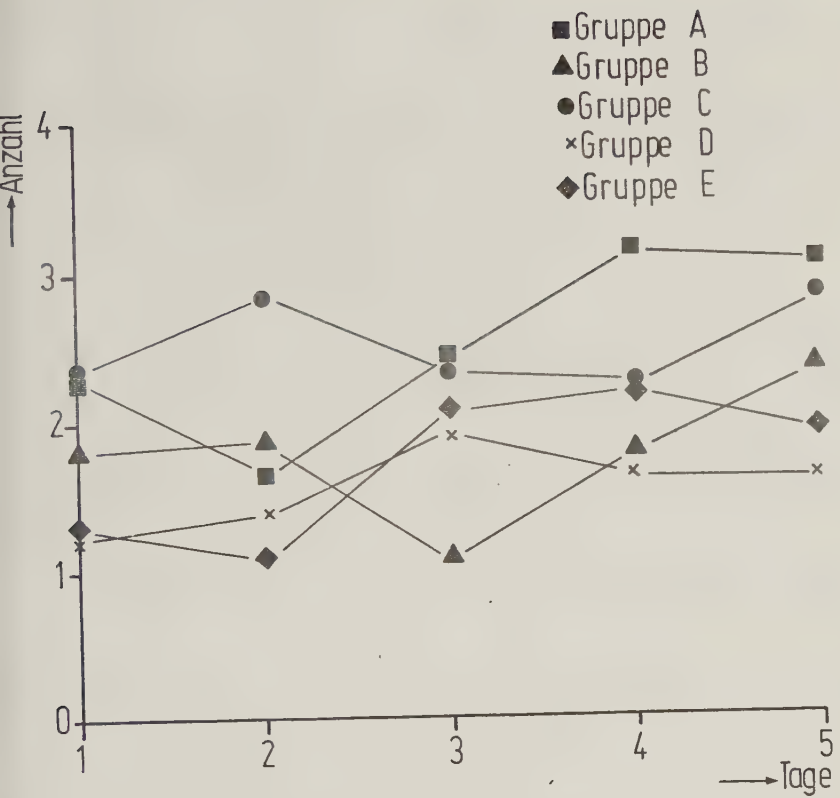

Abb.11: Grooming während der fünf Tage des open-field-tests (absolute Häufigkeiten). Mittelwertskurven für die Bedingungsgruppen A bis E.

3.4 Diskriminationslernverhalten

Die Kurvenverläufe für die Zahl der fehlerhaften Trials pro Lerntag verdeutlichen den in der mehrfachen Varianzanalyse signifikanten Effekt der Tage (Abb.12, umseitig): Bis zum Ende des Lerntests nahm die tägliche Fehlerzahl für alle Gruppen ab. Ein Effekt der Expositionsbedingung ließ sich hingegen varianzanalytisch nicht feststellen (dazu Seite 41, Fußnote). Bezüglich der Gruppen- Tage-Interaktion ergab sich zwar eine Signifikanz auf dem 5 %-Niveau, jedoch ist eine Interpretation derselben nicht zulässig, da der statistische Test die Meßwertabhängigkeit unberücksichtigt läßt und die Zahl der Freiheitsgrade dadurch stark überhöht ist. Unter Einbeziehung der Kurvenverläufe erscheint es sehr wahrscheinlich, daß diese Signifikanz keinen echten Effekt beinhaltet; daher wurde darauf verzichtet, durch ein Verfahren zur Reduktion von Freiheitsgraden mit anschließender statistischer Analyse näheren Aufschluß zu gewinnen.

Bei der Auswertung der Lerntage, welche die Vte zum Erreichen des Kriteriums benötigten, waren durch die einfache Varianzanalyse keine signifikanten Gruppendifferenzen feststellbar (Tab.7, Seite 48). Eine Prüfung auf Mittelwertsunterschiede mit dem parameterfreien U- Test von MANN- WHITNEY ergab eine signifikant kleinere Zahl der Lerntage für die Gruppe A gegenüber den Gruppen B und C. Die varianzanalytische Prüfung auf Differenzen zwischen den Altersgruppen durch Vergleich der drei Versuchsdurchgänge erbrachte keine signifikanten Unterschiede (Tab.7, Seite 48). Zum Lernverhalten Tab.23 bis 33 im Anhang (Seite 97 bis 107).

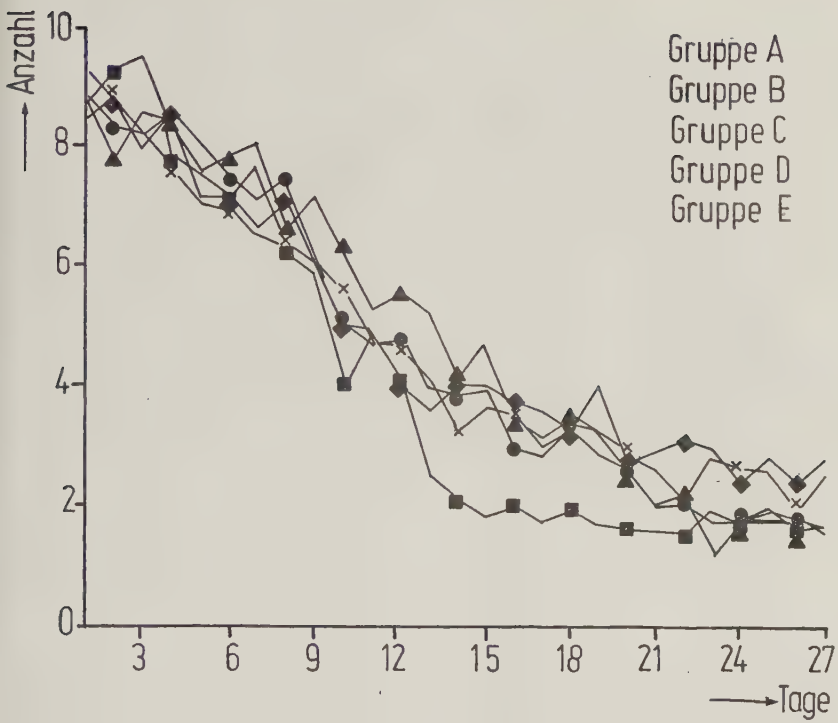

Abb.12: Tägliche Fehlerzahl während der 27 Tage des Diskriminations- Lerntests (absolute Häufigkeiten). Mittelwertskurven für die Bedingungsgruppen A bis E.

Lerntage bis zum Erreichen des Lernkriteriums							
Bedingungs-gruppe	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D	Gruppe E	F	P
	$\bar{X} \pm Sx$	$\bar{X} \pm Sx$	$\bar{X} \pm Sx$	$\bar{X} \pm Sx$	$\bar{X} \pm Sx$		
Lerntage	15.1 ± 4.1	20.4 ± 5.5	18.5 ± 5.6	18.3 ± 6.3	18.3 ± 7.0	1.51	>0.05

Altersgruppe	1.Durchgang	2.Durchgang	3.Durchgang	F	P
	$\bar{X} \pm Sx$	$\bar{X} \pm Sx$	$\bar{X} \pm Sx$		
Lerntage	16.7 ± 4.4	18.3 ± 5.2	19.0 ± 7.4	0.93	>0.05

Tab.7: Anzahl der Lerntage bis zum Erreichen des Lernkriteriums. Mittelwerte und Standardabweichungen für die Bedingungsgruppen A bis E und für die Altersgruppen (erster bis dritter Durchgang), Prüfung auf Mittelwertsunterschiede.

4 DISKUSSION

4.1 Äußeres Erscheinungsbild, Gewichtsverhalten

Erwartungsgemäß zeigten die bleibelasteten Mutter- und Jungtiere bei den gemessenen Blutbleispiegeln keine Vergiftungssymptome; dies entspricht den Ergebnissen von WINNEKE et al. (1977). Auch eine anhaltende Retardierung in der Gewichtsentwicklung der Jungtiere aufgrund bleibedingter Mangelernährung der Mütter, wie sie von MICHAELSON & SAUERHOFF (1974) beschrieben wurde, ließ sich anhand der Gewichtsbestimmungen während der Tests nicht feststellen.

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß alle Vte bei maximalem Gewichtsverlust von ca. 16 bis 19 g nach Beginn der Futterreduktion nicht in der Lage waren, ihr ursprüngliches Gewicht im Verlauf der Lerntests wieder zu erreichen oder zumindest ihr Gewicht wieder zu erhöhen. Vielmehr blieb bei allen Gruppen das Gewicht relativ konstant erniedrigt oder verringerte sich sogar während des gesamten Lerntests. WINNEKE et al. (1977) und KRASS et al. (1980) beobachteten demgegenüber, daß unbelastete Ratten bei Gabe von 80 % der individuell benötigten Futtermenge den restlichen Nahrungsbedarf durch die Futterbelohnung im Lerntest decken und ihr Ursprungsgewicht allmählich wiederherstellen konnten, während nur die bleiexponierten Tiere im Gewicht reduziert blieben. Eine Erklärung dieses unterschiedlichen Gewichtsverhaltens steht nicht zur Verfügung, zumal die Ernährungs- und Aufzuchtbedingungen in beiden Untersuchungen mit denen der vorliegenden Arbeit im wesentlichen übereinstimmten.

4.2 Laborchemische Parameter der Bleibelastung

4.2.1 Blut- Bleikonzentration

Das mittlere PbB von 25 bis 30 µg/dl bei den bleiexponierten Muttertieren und von 30 bis 31 µg/dl für die durchgehend belasteten Jungtiere lag unterhalb der Konzentration von 40 µg/dl, die in verschiedenen Studien als oberer Grenzwert des Normbereichs angegeben wird (HSHMA Health Reports, 1971; LIN- FU, 1979; ZIELHUIS, 1975). WINNEKE et al. (1977) fanden jedoch bei diesen Blutbleiwerten bereits signifikante Verhaltensunterschiede im Vergleich zu Kontrolltieren.

Die in der vierten und zwanzigsten Lebenswoche gemessenen Bleiwerte für die anderen Bedingungsgruppen zeigten, daß der Blutbleispiegel nach Beendigung der Exposition rasch wieder absank. So hatten die Tiere der Gruppen C und D, die bis zur Entwöhnung bzw. Geburt bleibelastet waren, in der zwanzigsten Woche ein PbB, das sich von den Werten der unbelasteten Ratten nicht mehr unterschied. Auch hatte sich das PbB, das 54 Tage nach Beendigung der Exposition bei den Vte der Gruppen A und E bestimmt wurde, verglichen mit den weiter belasteten Ratten innerhalb dieser Zeit bereits auf ca. ein Drittel reduziert.

Da die erste Blutentnahme bei den Jungtieren erst nach der Stillperiode vorgenommen wurde, stellt sich die Frage, ob schon während der pränatalen Phase ein PbB erreicht wurde, das mit den später festgestellten Werten übereinstimmt. Dafür sprechen die Untersuchungen von CARPENTER et al. (1973) an Goldhamstern und von GREEN & GRUENER (1974) an Ratten, die sogar bei sehr niedrigen Blutbleispiegeln der Muttertiere ein schnelles Ansteigen des Bleigehalts im Blut der Feten nachwiesen, wobei innerhalb von 24 Stunden ein Gleichgewicht im PbB von Mutter und Fet hergestellt war.

Die Tiere der Gruppe E, bei denen die Bleibelastung erst mit

der Geburt einsetzte, hatten gegenüber der Gruppe A auch in der zwanzigsten Lebenswoche noch ein deutlich geringeres PbB. Bei der neonatal beginnenden Exposition scheint der Anstieg des PbB also langsamer zu erfolgen als während der Gravidität. Wie die vergleichende Messung im Erwachsenenalter zeigt, wird aber auch bei diesem Expositionsmodus ein PbB von ca. 30 µg/dl erreicht.

4.2.2 Gehirn- Bleikonzentration

Das PbG von ca. 30 µg/100 g im Gehirn der durchgehend belasteten Ratten der Gruppe E entsprach dem PbB. FOX et al. (1977) berichteten, daß sich der Bleigehalt des Gehirns dem PbB innerhalb von 21 Tagen anglich, nach Absetzen der Belastung sich zehn Wochen später ebenso wie das PbB nicht mehr von Kontrollwerten unterschied. Auch im vorliegenden Experiment ist der Bleigehalt im Gehirn 54 Tage nach Beendigung der Exposition erheblich gesunken.

Auffallend ist der große Konzentrationsunterschied zwischen dem PbG und dem PbB der unbelasteten Tiere. Auch bei den Ratten, die nur in einer frühen Lebensphase Blei erhielten, war das PbB im Vergleich zum PbG um ein Mehrfaches höher konzentriert. GOLDSTEIN et al. (1974) fanden nach Injektion von radioaktivem Blei bei Ratten einen um den Faktor 10 erhöhten Blutbleigehalt gegenüber dem PbG. Dieses Ergebnis könnte ein Hinweis darauf sein, daß bei "normalen" Blutbleiwerten eine Blut- Hirn- Schranke für Blei existiert, die mit Erhöhung der Bleikonzentration jedoch durchbrochen wird. Aufgrund des geringen Meßumfangs ist eine sichere Aussage darüber hier nicht möglich, weitere, gezielte Untersuchungen wären zur Klärung dieser Frage erforderlich.

4.2.3 ALAD- Aktivität

Von ROELS et al. (1974) wird die ALAD als spezifischer Indikator für die Bleiexposition und die Reduktion ihrer Ak-

tivität als echter in vivo- Effekt des Bleis beschrieben. Verschiedene Autoren stellten in Untersuchungen am Menschen eine inverse lineare Beziehung zwischen dem PbB und dem Logarithmus der Enzymaktivität fest (MILLAR et al., 1970; GRANICK et al., 1973; SAKURAI et al., 1974).

Dementsprechend wurden in der vorliegenden Untersuchung für die Ratten der am längsten belasteten Gruppen A und E signifikant niedrigere ALAD- Aktivitäten als für die Tiere der Kontrollgruppe B gemessen, obgleich die Bleidiät seit 54 Tagen abgesetzt war; das PbB war ebenfalls noch erhöht. Die ALAD- Aktivität der Gruppen, bei denen die Bleiexposition länger, d.h. bis zur Entwöhnung oder Geburt, zurücklag, war analog dem PbB von den Kontrollwerten der Gruppe B nicht verschieden.

Die Ergebnisse zum Verhalten der ALAD- Aktivität nach Beendigung der Bleibelastung sind widersprüchlich. DRESCH et al. (1978) wiesen bei ehemaligen Arbeitern in einer Bleihütte selbst nach zehn Jahren deutlich erhöhte Blutbleiwerte und eine ALAD- Aktivitätsminderung nach. Auch PREROVSKA & TEISINGER (1970) beobachteten bei Menschen mit anamnestischer Bleivergiftung noch Jahre später herabgesetzte ALAD- Aktivitäten, wobei sich das PbB nicht mehr von Kontrollwerten unterschied. Im Gegensatz dazu fanden MAXFIELD et al. (1975), daß sich die ALAD- Werte bei Hunden nach Fortfall einer experimentellen Bleivergiftung schneller normalisierten als das PbB.

Zur Frage einer verzögerten oder beschleunigten ALAD- Normalisierung im Vergleich zum PbB kann hier nicht Stellung genommen werden, da entsprechende Verlaufsdaten fehlen; sie war jedoch auch nicht Gegenstand dieser Arbeit. Unerklärlich blieb die unverhältnismäßig große Aktivitätsminderung bei den Tieren der Gruppe E, die sogar zu den Ratten der Gruppe A eine signifikante Differenz aufwiesen.

4.3 Bleiexposition und open-field- Verhalten

Zur Erfassung der lokomotorischen Aktivität wurden im open-field-test die Variablen Ambulation und Rearing verwendet; zumindest die erstere wird von WHIMBEY & DENENBERG (1967) als valides Maß für die Aktivität betrachtet.

Entgegen der Hypothese war es nicht möglich, zwischen den Bedingungsgruppen signifikante Unterschiede nachzuweisen; auch entsprechende Trends waren nicht vorhanden. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen anderer Untersuchungen, in denen es gelang, durch Gabe einer Diät mit einem Bleiazetat- oder Bleikarbonat- Anteil von 2 bis 5 % an die laktierende Ratte bei den Jungtieren eine signifikante Hyperaktivität zu erzeugen (SAUERHOFF & MICHAELSON, 1973; MICHAELSON & SAUERHOFF, 1974; GOLTER & MICHAELSON, 1975). Die Aktivitätserhöhung wurde jeweils in der vierten postpartalen Woche über einen Zeitraum von 24 Stunden gemessen. SILBERGELD & GOLDBERG (1973) applizierten laktierenden Mäusen 2, 5 oder 10 mg Bleiazetat/ml Trinkwasser. Im Alter von vierzig bis sechzig Tagen ergab die Messung der horizontalen Aktivität an drei aufeinander folgenden Tagen für je drei Stunden eine Steigerung um mehr als das Dreifache für alle Belastungsstufen, das Ausmaß der Aktivitätserhöhung zeigte keine Abhängigkeit von der verabreichten Bleidosis. Auch bei Rhesusaffen konnte von ALLEN et al. (1974) im Säuglingsalter durch Gabe von 0.5 mg Bleiazetat/kg Körpergewicht Hyperaktivität hervorgerufen werden; die Blutbleiwerte lagen zwischen 60 und 100 µg/dl.

Bei den genannten Untersuchungen finden sich methodische Unterschiede zum vorliegenden Experiment, welche die abweichenden Resultate erklären könnten:

Wenn auch in den früheren Studien das PbB meist nicht bestimmt worden ist und ein direkter Vergleich der Belastungsstärke somit nicht möglich ist, kann man doch von einer

durchweg recht hohen Bleiexposition ausgehen, bei der Blutbleiwerte von über 40 µg/dl erreicht worden sein dürften. SOBOTKA & COOK (1974) hingegen waren nach Belastung von Säuglingsratten mit abgestuften Bleidosen, bei denen für die höchste Dosis ein mittleres PbB von 23.3 µg/dl gemessen wurde, nicht in der Lage, in der vierten Lebenswoche anhand eines Photoaktometers (Meßdauer dreißig Minuten) Hyperaktivität nachzuweisen. Möglicherweise lagen auch in der vorliegenden Arbeit alle bleibelasteten Ratten unterhalb eines PbB- Schwellenwerts, der zur Erzeugung von Hyperaktivität erforderlich ist. Ein solcher Schwellenwert wird für das bleiinduzierte, kindliche Hyperaktivitäts- Syndrom von DAVID (1974) postuliert. Andererseits wurde in einer neueren Untersuchung trotz eines PbB von nur 33.2 µg/dl Hyperaktivität festgestellt (OVERMANN, 1977), während GRANT et al. (1976) und SOBOTKA et al. (1975) selbst bei Blutbleiwerten von 63 bzw. 71 µg/dl keine Erhöhung der lokomotorischen Aktivität nachweisen konnten. Diese Ergebnisse lassen die Existenz eines Schwellenwerts fraglich erscheinen.

Die Aktivitätsmessungen fanden in früheren Untersuchungen zumeist kurze Zeit nach Beendigung der neonatalen Bleiexposition und stets in den ersten zwei Lebensmonaten statt. REITER (1977) beobachtete bei neonatal bleibelasteten Ratten im Alter von dreizehn Tagen eine um 200 % erhöhte Aktivität, jedoch einen Abfall auf Kontrollwerte am 44. Lebenstag. Eine Messung im Erwachsenenalter zeigte ebenfalls keine Unterschiede zu den Kontrolltieren. Der Autor nimmt an, daß in der frühen Entwicklung eine Phase physiologisch erhöhter Aktivität besteht, die durch vermehrte Bleibelastung zwar verlängert wird, grundsätzlich aber vorübergehend ist. BROWN (1975) belastete Säuglingsratten während der ersten zwanzig Lebenstage durch Gabe von 10 mg Blei/100 ml Trinkwasser an die Muttertiere oder direkt durch intraperitoneale Injektion von 5 mg/kg Körpergewicht. Im Alter von acht bis zehn Wochen konnten weder im Photoaktometer noch im

open-field-test, wo "number of crossing" und "rearing" registriert wurden, signifikante Unterschiede zu Kontrolltieren festgestellt werden; das PbB betrug am elften Lebenstag 45.8 µg/dl, in der zehnten Woche nur noch 23.4 µg/dl. Möglicherweise war auch die Aktivität nur passager erhöht gewesen und hatte zum Zeitpunkt der Messung bereits wieder ein normales Niveau erreicht. Wenn die Aktivität wie im vorliegenden Experiment erst im Erwachsenenalter bestimmt wird, wäre demzufolge eine vermehrte Aktivität nicht mehr zu erwarten. Voraussetzung für diese Hypothese ist allerdings die Reversibilität der bleiinduzierten Hyperaktivität.

In diesem Zusammenhang wurden neurochemische Veränderungen im Gehirn bleibehandelter Tiere festgestellt, die auf das Vorliegen vorübergehender Störungen hindeuten. Hierbei handelt es sich in erster Linie um Beobachtungen am adrenergen und cholinergen Neurotransmittersystem.

So fanden SAUERHOFF & MICHAELSON (1973) im Gehirn bleibelasteter Ratten einen 20 %igen Abfall des Dopamins, ein Ergebnis, das jedoch von GOLTER & MICHAELSON (1975) in einer Replikation des Versuchs nicht bestätigt werden konnte. In einer Untersuchung von GOLDBERG & SILBERGELD (1974) war der Dopamingehalt wie auch die Acetylcholin- Konzentration im Gehirn von bleiexponierten Mäusen unverändert, doch wurde ebenso wie bei GOLTER & MICHAELSON (1975) ein erhöhter "steady state level" des Norepinephrins (= Noradrenalin) verzeichnet. In allen drei Studien wurde außerdem eine motorische Hyperaktivität nachgewiesen. MODAK et al. (1975) stellten an bleibehandelten Ratten eine signifikante Erhöhung des Acetylcholins im Zwischenhirn und der Cholin-Acetyltransferase- Aktivität in Teilen des Hirnstamms und in der Hirnrinde fest, während die Cholinesterase- Aktivität im Hirnstamm signifikant herabgesetzt war; eine Messung der motorischen Aktivität erfolgte nicht. Demgegenüber wiesen bei GRANT et al. (1976) und SOBOTKA et al. (1975) bleibelastete Ratten weder eine Erhöhung der motorischen Akti-

vität noch biochemische Veränderungen im adrenergen oder cholinergen Transmittersystem auf.

SILBERGELD & GOLDBERG (1974, 1975) konnten auf pharmakologischer Ebene eine Alteration dieser Neurotransmittersysteme durch Blei nachweisen. Bleibehandelte hyperaktive Mäuse zeigten bei Gabe des Tranquilizers Phenobarbital im Gegensatz zu Kontrolltieren einen weiteren Aktivitätsanstieg, während durch d- und l- Amphetamin, Methylphenidat, Dimethylaminoäthanol sowie Fenfluramin, die normalerweise stimulierend auf das ZNS wirken, ein sedierender Effekt erzielt wurde. Diese "paradoxe Reaktion" konnte auch von SOBOTKA & COOK (1974) hervorgerufen werden. Dabei zeigten Ratten mit einem PbB von 23.3 µg/dl zwar keine Hyperaktivität, waren aber nach Amphetamin- Applikation signifikant weniger aktiv als Kontrolltiere.

Die teilweise Widersprüchlichkeit der Resultate könnte darin begründet sein, daß es sich bei den bleiinduzierten Konzentrationsverschiebungen der Transmitter um Veränderungen handelt, die zumindest bei subtoxischer Bleibelastung reversibel sind. Somit hinge das Ergebnis der Messungen wesentlich vom Lebensalter ab, in dem sie erfolgen. Eine passager gestörte Wechselbeziehung zwischen adrenergem und cholinergem System ließe sich als Ursache der bleibedingten Hyperaktivität des frühen Lebensalters interpretieren, wobei Dauer und Ausmaß der Aktivitätserhöhung entscheidend dadurch beeinflußt werden, in welchem Stadium der Entwicklung sich das Gehirn während des Zeitraums der Bleiexposition befindet. Zur Frage der neurochemischen Grundlagen der Aktivitätsveränderung durch Blei und ihrer Reversibilität sind jedoch weitere Untersuchungen erforderlich, in denen die Messung der motorischen Aktivität und der neurochemischen Parameter bei exakt definierter Expositionsdosis zu vergleichbaren Zeitpunkten vorgenommen wird und Verlaufskontrollen in späteren Lebensaltern erfolgen.

Es ist nicht auszuschließen, daß auch andere, von der Bleiwirkung unabhängige Faktoren das Fehlen von Gruppenunterschieden bei der Verhaltensprüfung im open-field-test zumindest partiell bewirkt haben könnten. KOSTAS et al. (1976) fanden bei bleibehandelten Ratten eine signifikant erhöhte Aktivität in der "shuttle box", aber keine Unterschiede zu Kontrolltieren bei der Testung im "running wheel". So ist anzunehmen, daß der open-field-test ebenfalls testspezifische Eigenschaften besitzt, die auf das Meßergebnis Einfluß nehmen. Die nur an den ersten zwei bzw. drei Testtagen signifikant erhöhte Auftretenshäufigkeit für die Variablen Ambulation und Rearing im open-field-test, die WINNEKE et al. (1977) nachwiesen und als "anfänglich erhöhte Reaktivität" bezeichneten, könnte Folge eines solchen Effekts gewesen sein.

Weiterhin ist darauf hinzuweisen, daß die im open-field-test beobachteten Verhaltensparameter mit einer Vielzahl psychischer und nervöser Funktionen korrespondieren, welche die motorische Aktivität modifizieren. So dürften z.B. Gewöhnungsprozesse eine wichtige Rolle spielen. Wie bei WINNEKE et al. (1977) fand sich in der Auftretenshäufigkeit von Ambulation und Rearing ein rascher Abfall zum zweiten Tag, der zweifellos als Adaptation an die Testsituation zu verstehen ist. Dabei stellt sich die Frage, ob die täglich nur zweiminütige Meßdauer diese Adaptationsphänomene nicht zu sehr in den Vordergrund treten ließ und ob in Angleichung an andere Testapparate die Messung über eine längere Zeitspanne günstiger wäre.

Neben den Variablen Ambulation und Rearing wurden im open-field-test die Verhaltensweisen Defecation und Grooming gemessen. Dadurch sollten zwischen den Bedingungsgruppen etwaige Unterschiede in der Emotionalität aufgezeigt werden. Nach WHIMBEY & DENENBERG (1967) läßt sich zumindest die Defecation als ein valides Maß für Emotionalität ver-

wenden. Da die vorliegende Untersuchung jedoch keine signifikanten Differenzen erbrachte und da es kaum frühere Studien gibt, die sich in vergleichbarer Weise mit dem emotionalen Verhalten unter Bleibelastung befassen, wird von einer ausführlichen Diskussion abgesehen.

4.4 Bleiexposition und Diskriminationslernen

Daß die Expositionsbedingung keinen Effekt auf das Erlernen der Diskriminationsaufgabe, gemessen an der täglichen Fehlerzahl, ausübte, steht in Widerspruch zu den Untersuchungen von CARSON et al. (1974) an Schafen und WINNEKE et al. (1977) an Ratten, in denen signifikante Unterschiede zwischen bleibelasteten Tieren und Kontrolltieren aufgezeigt wurden. Dementsprechend hätte sich zumindest zwischen den durchgehend belasteten Ratten der Gruppe A und den bleifrei ernährten Tieren der Gruppe B eine Leistungsdifferenz nachweisen lassen müssen, zumal die Blutbleiwerte auf annähernd gleichem Niveau lagen.

Eine Erklärung der voneinander abweichenden Resultate ließe sich aus dem YERKES- DODSEN- Gesetz ableiten, das, von BROADHURST (1957) in einem Diskriminationstest an Ratten bestätigt, sinngemäß folgende Feststellung trifft: Zwischen der Lernleistung und dem Grad der motivationalen Aktiviertheit besteht ein umgekehrt U- förmiger Zusammenhang, d.h. durch Zunahme der Motivation läßt sich die Leistungsfähigkeit steigern, nach Überschreiten einer optimalen Motiviertheit sinkt sie jedoch wieder ab. Das Motivationsoptimum steht zum Schwierigkeitsgrad der Diskriminationsaufgabe in reziprok proportionaler Beziehung.

Da es sich nach CARSON et al. (1974) bei der Größendiskrimination für die Vte um ein schwieriges Lernproblem handelt, darf man annehmen, daß die Futterreduktion auf 80 % des Normalbedarfs bereits einer solchen optimalen Motiviertheit nahekommt und eine weitere Verstärkung der Deprivation die Lernleistung verschlechtern würde. Diese vermehrte Motivationserhöhung war im vorliegenden Versuch möglicherweise dadurch eingetreten, daß die Vte nicht wie bei WINNEKE et al. (1977) den initialen Gewichtsverlust ganz oder teilweise wieder ausgleichen konnten, sondern daß sie untergewichtig blieben oder sogar weiter abnahmen.

Die bisherigen Überlegungen bezogen sich auf das unbelastete Vt. Geht man davon aus, daß die bleiinduzierte Lernleistungshemmung durch eine bei gleichem Deprivationsgrad im Vergleich zu Kontrolltieren verminderte Motiviertheit mitbedingt ist, so lagen die bleibehandelten Vte bei 20 %iger Futterreduktion unterhalb ihres Motivationsoptimums und konnten durch die Motivationserhöhung im Gegensatz zu den unbelasteten Tieren ihre Lernleistung steigern; durch Abnahme auf der einen und Zunahme auf der anderen Seite hätte die Lernleistung der Bedingungsgruppen wieder ein gleiches Niveau erreicht. Doch wären sogar paradoxe Effekte denkbar, d.h. eine in Relation zu den bleibehandelten Tieren schlechtere Leistung der Kontrolltiere. In diesem Sinne ließe sich die Tatsache interpretieren, daß mittels des U- Tests nach MANN- WHITNEY für die Gruppe A eine signifikant kürzere Zahl von Tagen zum Erreichen des Lernkriteriums festgestellt wurde als für die Gruppe B. Diese "paradoxen" Unterschiede wären jedoch nicht mehr ein Ausdruck der Lernstörung, sondern als Lernbeeinflussung durch motivationale Faktoren zu betrachten, durch die eine bleibedingte Lernhemmung maskiert würde. Einschränkend muß man sagen, daß der vermutete Einfluß des Bleis auf die Motivation bisher nicht ausreichend experimentell belegt ist. Es sind weitere Untersuchungen erforderlich, in denen die Lernleistung unter Bleibelastung bei Variation der Deprivationsbedingungen ermittelt wird.

Unumstritten ist hingegen, daß das Lernvermögen von einer Reihe anderer Funktionen des ZNS abhängt, zu denen neben der motivationalen Situation die Gedächtnisleistung sowie motorische und sensorische Fähigkeiten gehören. Beeinträchtigungen des Sehvermögens aber sind eine bekannte Folgeerscheinung der Bleivergiftung (KERSTEIN, 1971). FOX et al. (1977) konnten an neonatal bleibelasteten Ratten im Säuglings- und auch im Erwachsenenalter eine signifikante Verzögerung der über der Sehrinde abgeleiteten "visual evoked response" auf kurze Lichtblitze nachweisen, die sie auf

Störungen der Myelinisierung und Synapsenbildung in der Sehbahn zurückführen. Falls die bleibedingte Lernstörung ebenfalls multifaktorieller Genese ist, könnte dem Fehlen signifikanter Differenzen im vorliegenden Experiment eine weniger ausgeprägte Alteration der beteiligten Funktionssysteme zugrunde liegen.

Infolge der nicht geringen Zahl von Einflußfaktoren ist eine bleibedingte Lernleistungshemmung keinesfalls stets in gleicher Erscheinungsform und Ausprägung bei früheren Untersuchungen vorhanden gewesen. Bei CARSON et al. (1974) und WINNEKE et al. (1977) wurde eine Lernstörung nur für die Größenunterscheidung, nicht aber für die Richtungsdiskrimination beobachtet. SOBOTKA et al. (1975) fanden keine Lernminderung bei einer passiven Vermeidungsaufgabe, jedoch Verhaltensabnormitäten in der Prüfung komplizierter Reaktionsmuster wie die aktive Vermeidung und die Umkehr-Reaktion, bei der eine vormals als falsch bewertete Reizantwort als richtige Reaktion erlernt werden sollte. OVERMANN (1977) konnte diese Ergebnisse bestätigen, außerdem wiesen er und PADICH & ZENICK (1977) eine verminderte Hebeldruckrate bleibelasteter Vte bei der operanten Konditionierung in der SKINNER- Box nach.

Nicht ganz auszuschließen ist, daß das Fehlen signifikanter Gruppenunterschiede z.T. auch auf verschiedenen Faktoren beruhte, die im Versuchsplan zwar weitgehend der früheren Untersuchung von WINNEKE et al. (1977) angeglichen wurden, bei denen eine gewisse Variation aber nicht vollständig zu vermeiden war. Zu nennen wären Unterschiede zwischen den Vte, beispielsweise hinsichtlich des Ernährungszustands und der Resorption, Verteilung und Elimination des applizierten Bleis, sowie Effekte aufgrund verschiedener Versuchsleiter, die allerdings mit Durchführung des Experiments als Blindversuch erheblich reduziert sein dürften.

Trotz der nicht signifikant verschiedenen Resultate sollte

man davon ausgehen, daß das Lebensalter zur Zeit der Bleiexposition von entscheidender Bedeutung für die Lernleistung ist. Erinnert sei an die in der Einleitung bereits erwähnten Studien von BULLOCK et al. (1966) und SNOWDON (1973), die durch Bleibelastung erwachsener Ratten keine Lernstörung hervorrufen konnten, während bei SNOWDON (1973) die Gabe von Blei während der Säuglingszeit zu einer Erhöhung der Fehlerzahl im HEBB- WILLIAMS- Labyrinth führte. BROWN et al. (1971) fanden bei Exposition ab dem achten Lebenstag trotz vorhandener Intoxikationszeichen keine Beeinträchtigung des Lernverhaltens, desgleichen BROWN (1975) bei Belastung vom elften bis zum zwanzigsten Lebenstag, letzterer wies aber eine signifikante Lernhemmung nach, wenn die Bleiapplikation schon ab dem ersten Lebenstag erfolgte.

Als Ursache der herabgesetzten Bleiresistenz des Feten und Neugeborenen ist die Unreife des Gehirns anzunehmen. Da die Markscheidenreifung und die vollständige Ausbildung des gliösen Gewebes erst geraume Zeit nach der Geburt abgeschlossen sind, wirken möglicherweise durch die Funktionseinschränkung der Blut- Hirn- Schranke auf das sich entwickelnde Gehirn wesentlich höhere Konzentrationen toxischer Substanzen ein. MICHAELSON & SAUERHOFF (1974) stellten im Blut der zerebralen und zerebellaren Gefäße bei neonatal bleibelasteten Ratten einen Anstieg des PbB auf das 84- bzw. 87-fache von Kontrollwerten fest. Bei MOMCILOVIC & KOSTIAL (1974) und GOLDSTEIN et al. (1974) war der Bleigehalt im Gehirn von Säuglingsratten gegenüber erwachsenen Tieren auf die acht- bis zehnfache Konzentration erhöht. Doch ist die Existenz einer Blut- Hirn- Schranke für Blei bislang noch umstritten.

Außer Zweifel steht die Tatsache, daß das Gehirn in den frühen Entwicklungsstadien empfindlicher auf Blei reagiert. Nur bei Exposition in der Säuglingszeit konnten neuropathologische Veränderungen im ZNS nachgewiesen werden.

Diese stellten sich in Form von ödematöser Schwellung, hämorrhagischen Herden, Zystenbidung und Gliaproliferationen dar (PENTSCHEW & GARRO, 1966; THOMAS et al., 1971) oder als Retardierung des neuronalen Gewebes mit Reduktion der Synapsenzahl pro Neuron und Entwicklungshemmung der dendritischen Felder bei gleichzeitiger Verminderung der grauen und weißen Hirnsubstanz (KRIGMAN & HOGAN, 1974). Aus den schwerwiegenden pathologischen Veränderungen kann neben den bekannten Vergiftungssymptomen durchaus ein gestörtes Lernverhalten resultieren. Doch auch im subtoxischen Konzentrationsbereich, in dem die beobachteten Verhaltensstörungen nicht mit histopathologischen Alterationen einhergehen, ist das Vorliegen struktureller Abnormitäten auf molekularer Ebene wahrscheinlich.

Die Irreversibilität der Lernstörungen scheint gesichert, da in früheren Untersuchungen die im Säuglingsalter durch Bleigabe induzierte Lernhemmung noch bei erwachsenen Tieren nachgewiesen wurde. Unter Umständen ist das Gehirn jedoch in der Lage, die durch geringe Bleidosen entstandenen Ausfälle über andere Hirnareale zu kompensieren. Dafür spricht die Arbeit von SOBOTKA & COOK (1974), in der es neonatal bleibehandelten Ratten mit einem PbB von durchschnittlich 23.3 µg/dl gelang, ihre ursprünglich signifikant verminderte Lernleistung soweit zu steigern, daß sie sich von Kontrolltieren nicht mehr unterschieden. Dies war nicht Folge einer spezifischen Behandlung, sondern wurde aufgrund einer durch Gabe von Amphetamin veränderten Aktivitätslage bewirkt. Kompensationsvorgänge könnten auch Ursache der in der vorliegenden Untersuchung fehlenden signifikanten Gruppendifferenzen im Lernverhalten sein, zumal die motorische Aktivität im Gegensatz zu anderen Studien durch Blei ebenfalls nicht gesteigert wurde.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Das Thema der Arbeit hieß: Die subtoxische Bleibelastung der Albinoratte während verschiedener Phasen der Entwicklung und ihre Auswirkung auf das open-field- Verhalten und die Diskriminations- Lernleistung.

Weibliche Wistarratten erhielten eine Bleidiät von 1.38 g Bleiazetat/kg Futter oder Normaldiät und wurden 54 Tage später verpaart. Für die Jungtiere erfolgte ein Aufteilung in fünf Bedingungsgruppen mit unterschiedlichem Modus der Bleiexposition: Nur diaplazentar bis zur Geburt, postnatal im Säuglings- und Erwachsenenalter durch bleihaltige Muttermilch bzw. Diät sowie prä- und postnatal bis zur Entwöhnung; zwei Kontrollgruppen wurden in allen drei Lebensabschnitten bleifrei ernährt oder bleibelastet.

Zu verschiedenen Zeitpunkten wurde den Mutter- und Jungtieren retroorbital Blut entnommen und das PbB bestimmt. Nach Beendigung der Tests wurde bei einem Teil der Vte das PbB und das PbG sowie die ALAD- Aktivität und der Hämatokrit ermittelt. Während der Tests wurde das Gewicht der Vte registriert.

Im Alter von 120, 160 und 200 Tagen wurden in drei Durchgängen von vier Bedingungsgruppen je vierzehn und von einer Gruppe zwölf männliche Ratten den Verhaltensprüfungen im open-field-test nach BROADHURST (1960) und dem Diskriminationslerntest im LASHLEY- Sprungstand, modifiziert nach SUTHERLAND & MACKINTOSH (1971), zugeführt. Für den Lernversuch wurde das Futter auf 80 % des individuellen Nahrungsbedarfs reduziert.

Im open-field-test wurden an fünf aufeinander folgenden Tagen über zwei Minuten pro Tag die Variablen Ambulation, Rearing, Grooming und Defecation per Videorecorder aufge-

zeichnet und später hinsichtlich der Häufigkeit ihres Auftretens ausgewertet.

Im Sprungstand hatten die Vte eine Größendiskrimination zwischen zwei Kreisen verschiedenen Durchmessers zu erlernen; die Lernzeit war auf maximal 27 Lerntage begrenzt.

Weder Mutter- noch Jungtiere wiesen Symptome der Bleiintoxikation auf. Das Gewicht der Vte vor und während der Nahrungsdeprivation zeigte keine Gruppendifferenzen.

Die bleiexponierten Muttertiere sowie die prä- und postnatal belasteten Jungratten hatten ein mittleres PbB von 25 bis 31 µg/dl. Bei den ab der Geburt exponierten Tieren stellte sich diese Konzentration langsamer ein, Werte von ca. 30 µg/dl wurden erst im Erwachsenenalter gemessen. Das PbB bleifrei ernährter Mutter- und Jungtiere lag generell unter 5 µg/dl. Das PbB der nur bis zur Geburt oder Entwöhnung belasteten Ratten war im Laufe einiger Wochen bereits wieder auf Kontrollwerte gesunken. Ebenso waren die Werte der bis Testbeginn exponierten Tiere 54 Tage nach Absetzen der Bleidiät auf ein Drittel der PbB unter Belastung zurückgegangen.

Das PbG der über das Säuglingsalter hinaus belasteten Vte stimmte mit dem entsprechenden PbB annähernd überein. Bei den unbelasteten Ratten und den Tieren, für welche die Exposition schon längere Zeit zurücklag, war zwischen PbG und PbB ein Konzentrationsunterschied mit erheblich niedrigeren Gehirnbleiwerten feststellbar. Dies wurde als mögliches Indiz einer Blut- Hirn- Schranke bei geringem Blutbleigehalt gedeutet.

Während der Hämatokrit keine Gruppenunterschiede aufwies, war die ALAD- Aktivität für die am längsten belasteten Vte signifikant erniedrigt.

Die im open-field-test registrierten Verhaltensweisen zeig-

ten keine signifikanten Gruppendifferenzen. Als Ursache dafür wurde das Vorliegen eines PbB- Schwellenwerts für das Auftreten von Hyperaktivität diskutiert, welcher bei der im Experiment erfolgten Bleiexposition nicht überschritten wurde. Ein anderer Erklärungsansatz ging davon aus, daß durch Bleigabe nur passager in den ersten Lebenswochen der Ratte Hyperaktivität erzeugt wird, die bei den Messungen im Erwachsenenalter nicht mehr nachweisbar war. Voraussetzung ist die Reversibilität dieser Verhaltensstörung. Gestützt wurde diese These durch die divergenten Ergebnisse bei Konzentrations- und Enzym- Aktivitätsbestimmungen im adrenergen und cholinergen Neurotransmittersystem, deren gestörte Wechselwirkung allgemein als Grund für die Entstehung erhöhter motorischer Aktivität betrachtet wird. Nicht auszuschließen war weiterhin, daß testspezifische Eigenschaften das negative Resultat mitverursachten oder daß zentralnervöse Prozesse anderer Art, wie z.B. Gewöhnungseffekte, eine vorhandene Hyperaktivität überdeckten.

Hinsichtlich der Lernleistung konnten ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Bedingungsgruppen aufgezeigt werden. Verschiedene mögliche Gründe wurden angeführt: Durch eine verstärkte motivationale Aktiviertheit infolge zu großer Deprivation könnte im Sinne des YERKES- DODSEN- Gesetzes die Leistungsfähigkeit der Kontrollratten nachgelassen haben, während das Lernvermögen der bleibelasteten Tiere gesteigert wurde; in diesem Zusammenhang wurde als mögliche Ursache der Lernhemmung eine durch Blei herabgesetzte Motiviertheit postuliert, eine Beziehung, die experimentell jedoch noch nicht hinreichend untersucht ist. Weiterhin wurde diskutiert, daß der bleiinduzierten Lernleistungsschwäche in anderen Untersuchungen Alterationen zentralnervöser Funktionssysteme zugrunde lagen, welche das Lernvermögen beeinflussen; diese Schädigung war in der vorliegenden Arbeit möglicherweise weniger ausgeprägt. Eventuell setzten im sich entwickelnden Gehirn auch Kompensationsvorgänge

über ungeschädigte Hirnareale das Ausmaß der Lernstörung weitgehend herab.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. ALLEN, J.R., McWEY, P.J. & SUOMI, S.J.: Pathobiological and behavioral effects of lead intoxication in the infant Rhesus monkey.
Environ Health Persp 7 (1974), 239-246.

2. BALOH, R.M.D., STURM, R., GREEN, B.M.A. & GLESER, G.P.D.: Neuropsychological effects of chronic asymptomatic increased lead absorption.
Arch Neurol 32 (1975), 326-330.

3. BARLTROP, D.: Transfer of lead to the human fetus.
In: Mineral Metabolism in Pediatrics. D.Barltrop and W.L.Barland, Eds. Davis, Philadelphia (1969), 135-151.
zitiert nach:
CARPENTER, S.J.: Placental permeability of lead.
Envir Health Persp 7 (1974), 129-131.

4. BEATTIE, A.D., MOORE, M.R., GOLDBERG, A. et al.: Role of chronic low- level lead exposure in the aetiology of mental retardation.
Lancet I (1975), 589-592.

5. BERLIN, A. & SCHALLER, K.H.: European standardized method for the determination of δ- aminolevulinic acid dehydratase activity in blood.
Z Klin Chem Biochem 12 (1974), 389-390.

6. BRADY, K., HERRERA, Y. & ZENICK, H.: Influence of parental lead exposure on subsequent learning ability of offspring.
Pharmacol Biochem Behav 3 (1975), 561-565.

7. BROADHURST, P.L.: Emotionality and the Yerkes- Dodsen-law.
J Exp Psychol 54 (1957), 345-352.

8. BROADHURST, P.L.: Application of biometrical genetics to the inheritance of behavior.
In: Experiments in Personality. Ed by H.J.Eysenck, Vol 1, London: Routledge & Kegan (1960), 150-159.

9. BROWN, D.R.: Neonatal lead exposure in the rat: Decreased learning as a function of age and blood lead concentrations.
Toxicol Appl Pharmacol 32 (1975), 628-637.

10. BROWN, S., DRAGANN, N. & VOGEL, W.H.: Effects of lead acetate on learning and memory in rats.
Arch Environ Health 22 (1971), 370-372.

11. BULLOCK, J.D., WEY, R.J., ZAIA, J.A. et al.: Effect of tetraethyllead on learning and memory in the rat.
Arch Environ Health 13 (1966), 21-22.

12. CARPENTER, S.J.: Placental permeability of lead.
Environ Health Persp 7 (1974), 129-131.

13. CARSON, T.L., VAN GELDER, G.A., KARAS, G.C. & BUCK, W.B.: Slowed learning in lambs prenatally exposed to lead.
Arch Environ Health 29 (1974), 154-156.

14. DAVID, O., CLARK, J. & VOELLER, K.: Lead and hyperactivity.
Lancet IV (1972), 900-903.

15. DAVID, O.J.: Association between lower level lead concentrations and hyperactivity in children.
Environ Health Persp 7 (1974), 17-25.

16. DRESCH, W., WAGNER, H.M., MÜLLER, R. & EINBRODT, H.J.: Untersuchungen über den Einfluß der belastungsfreien Zeit auf ALAD- Aktivität und Blutbleispiegel nach langjähriger beruflicher Belastung.
Blei und Umwelt II, bga- Bericht 1/78 (1978), 147-151.

17. FOX, D.A., LEWKOWSKI, J.P. & COOPER, G.P.: Acute and chronic effects of neonatal lead exposure on development of the visual evoked response in rats.
Toxicol Appl Pharmacol 40 (1977), 449-461.

18. GOLDBERG, A.M. & SILBERGELD, E.K.: Neurochemical aspects of lead- induced hyperactivity.
Trans Am Soc Neurochem 5 (1974), 185.

19. GOLDSTEIN, G.W., ASBURY, A.K. & DIAMOND, I.: Pathogenesis of lead encephalopathy.
Arch Neurol 31 (1974), 382-389.

20. GOLTER, M. & MICHAELSON, I.A.: Growth, behavior, and brain catecholamines in lead- exposed neonatal rats: A reappraisal.
Science 187 (1975), 359-361.

21. GOYER, R.A. & RHYNE, B.C.: Pathological effects of lead.
Int Rev Exp Pathol 12 (1973), 1-77.

22. GRANICK, J.L., SASSA, S., GRANICK, S. et al.: Studies in lead poisoning. II. Correlation between the ratio of activated to inactivated 6- aminolevulinic acid dehydratase of whole blood and the blood lead level.
Biochem Med 8 (1973), 149-159.

23. GRANT, L.D., BREESE, G., HOWARD, J.L. et al.: Neurobiology of lead intoxikation in the developing rat.
Fed Proc 35 (1976), 503.

24. GREEN, M. & GRUENER, N.: Transfer of lead via placenta and milk.
Res Comm Chem Pathol Pharmacol 8 (1974), 735-738.

25. HSHMA Health Reports: Medical aspects of childhood lead poisoning.
HSHMA Health Reports 86 (1971), 140-143.

26. KEHOE, R.A.: Normal metabolism of lead.
Arch Environ Health 8 (1964), 232-235.

27. KERSTEIN, J.: Lead poisoning can cause blindness.
Sight Sav Rev 41 (1971), 65-68.

28. KOSTAS, J., McFARLAND, D.J. & DREW, W.G.: Lead- induced hyperactivity. Chronic exposure during the neonatal period in the rat.
Pharmacology 14 (1976), 435-442.

29. KOSTIAL, K., MALJKOVIC, T. & JUGO, S.: Lead acetate toxicity in rats in relation to age and sex.
Arch Toxicol 31 (1974), 265-269.

30. KRASS, B., WINNEKE, G. & KRÄMER, U.: Neuropsychologische und systemische Wirkungen an bleiexponierten Ratten nach viermonatigem, expositionsfreiem Intervall.
Zbl Bakt Hyg I Abt Orig B 757 (1980), in Druck.

31. KRIGMAN, M.R. & HOGAN, E.L.: Effect of lead intoxication on the postnatal growth of the rat nervous system.
Environ Health Persp 7 (1974), 187-199.

32. LANDRIGAN, P.J., WHITWORTH, R.H., BALOH, R.W. et al: Neuropsychological dysfunction in children with chronic low- level lead absorption.
Lancet I (1975), 708-712.

33. LIN- FU, J.S.: Undue absorption of lead among children - a new look at an old problem.
New Engl J Med (1972), 702-710.

34. MAXFIELD, M.E., STOPPS, G.J., BARNES, J.R. et al.: Recovery of blood lead concentration and of red cell ALAD- activity in dogs following return to normal diets after 75 weeks of lead feeding.
Am Ind Hyg Assoc J 36 (1975), 193-206.

35. McGEER, P.L., ECCLES, J.C. & McGEER, E.G.: The building of the brain and its adaptive capacity.
In: Molecular neurobiology of the mammalian brain.
Plenum Press. New York and London (1978), Chapter 12, 365-411.

36. McNEILL, J.L. & PTASNIK, J.A.: Evaluation of longterm effects of elevated blood lead concentrations in asymptomatic children.
Paper presented at the "Symposium on Recent Advances in the Assessment of the Health Effects of Pollution". Paris, June 26 (1974).

37. MICHAELSON, I.A. & SAUERHOFF, M.W.: Animal models of human disease: Severe and mild lead encephalopathy in the neonatal rat.
Environ Health Persp 7 (1974), 201-225.

38. MICHAELSON, I.A. & SAUERHOFF, M.W.: An improved model of lead- induced brain dysfunction in the suckling rat.
Toxicol Appl Pharmacol 28 (1974), 88-96.

39. MILLAR, J.A., BATTISTINI, V., CUMMING, R.L.C. et al.: Lead and 6- aminolaevulinic acid dehydratase levels in mentally retarded children and in lead- poisoned suckling rats.
Lancet II (1970), 695-698.

40. MODAK, A.T., WEINTRAUB, S.T. & STAVINOHA, W.B.: Effect of chronic ingestion of lead on the central cholinergic system in rat brain regions.
Toxicol Appl Pharmacol 34 (1975), 340-347.

41. MOMCILOVIC, B. & KOSTIAL, K.: Kinetics of lead retention and distribution in suckling and adult rats.
Environ Res 8 (1974), 214-220.

42. MOORE, M.R., MEREDITH, P.A. & GOLDBERG, A.: A retrospective analysis of blood- lead in mentally redarded children.
Lancet I (1977), 717-719.

43. OVERMANN, S.R.: Behavioral effects of asymptomatic lead exposure during neonatal development in rats.
Toxicol Appl Pharmacol 41 (1977), 459-471.

44. PADICH, R. & ZENICK, H.: The effects of developmental and/or direct lead exposure on FR behavior in the rat. Pharmacol Biochem Behav 6 (1977), 371-375.

45. PENTSCHEW, A.: Intoxikationen. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Henke, F., O.Lubarsch & R.Rössle, eds, Vol. 13, Part 2B, pp. 1910-1914, 1929-1971, Berlin, Göttingen Heidelberg: Springer 1958.
zitiert nach:

46. PENTSCHEW, A. & GARRO, F.: Lead encephalo- myelopathy of the suckling rat and its implications on the porphyrinopathic nervous disease.
Acta Neuropathol 6 (1966), 266-278.

47. PERINO, J. & ERNHART, C.B.: The relation of subclinical lead level to cognitive and sensomotor impairment in black preschoolers.
J Learn Disab 7 (1974), 616-620.

48. PERLSTEIN, M.A. & ATTALA, R.: Neurologic sequelae of plumbism in children.
Clin Pediatr 5 (1966), 292-298.

49. POTT, F. & SCHLIPKÖTER, H.-W.: Die Bleibelastung des Menschen.
In: Medizinisches Institut für Lufthygiene und Silikoseforschung, Jahresbericht 8 (1975), 31-58.

50. PREROVSKA, I. & TEISINGER, J.: Excreation of lead and its biological activity several years after termination of exposure.
Brit J Ind Med 27 (1970), 352-355.

51. REITER, L.: Behavioral toxicology: Effects of early postnatal exposure to neurotoxins on development of locomotor activity in the rat.
J Occup Med 19 (1977), 200-204.

52. ROELS, H.A., BUCHET, J.P. & LAUWERYS, R.R.: Inhibition of human erythrocyte δ- aminolevulinate dehydratase by lead.
Int Arch Arbeitsmed 33 (1974), 277-284.

53. SAKURAI, H., SUGITA, M. & TSUCHIYA, K.: Biological response and subjective symptomes in low level lead exposure.
Arch Environ Health 29 (1974), 157-163.

54. SAUERHOFF, M.W. & MICHAELSON, I.A.: Hyperactivity and brain catecholamines in lead- exposed rats.
Science 182 (1973), 1022-1024.

55. SILBERGELD, E.K. & GOLDBERG, A.M.: A lead- induced behavioral disorder.
Life Science 13 (1973), 1275-1283.

56. SILBERGELD, E.K. & GOLDBERG, A.M.: Lead induced behavioral dysfunction: An animal model of hyperactivity.
Exp Neurol 42 (1974), 146-157.

57. SILBERGELD, E.K. & GOLDBERG, A.M.: Pharmacological and neurochemical investigations of lead- induced hyperactivity.
Neuropharmacol 14 (1975), 431-444.

58. SNOWDON, C.T.: Learning deficits in lead- injected rats.
Pharmacol Biochem Behav 1 (1973), 599-603.

59. SOBOTKA, T.J. & COOK, M.P.: Postnatal lead acetate exposure in rats: Possible relationship to minimal brain dysfunction.
Am J Ment Defic 79 (1974), 5-9.

60. SOBOTKA, T.J., BRODIE, R.E. & COOK, M.P.: Psychophysiologic effects of early lead exposure.
Toxicol 5 (1975), 175-191.

61. SUTHERLAND, N.S. & MACKINTOSH, N.J.: Mechanism of animal discrimination learning.
New York, Academic Press (1971), 24-48.

62. THOMAS, J.A., DALLENBACH, F.D. & THOMAS, M.: Considerations on the development of experimental lead encephalopathy.
Virchows Arch Abt A Path Anat 352 (1971), 61-74.

63. WHIMBEY, A.E. & DENENBERG, V.H.: Two independent behavioral dimensions in open field performance.
J Comp Physiol Psychol 63 (1967), 500-504.

64. WIENER, G.: Varying psychological sequelae of lead ingestion in children.
Pub Health Rep 85 (1970), 19-24.

65. WINNEKE, G., BROCKHAUS, A. & BALTISSEN, R.: Neurobehavioral dysfunction in rats with chronically elevated blood- lead levels. I. Discrimination learning and open field- behavior.
Arch Toxicol 37 (1977), 247-263.

66. UMWELTBUNDESAMT: Luftqualitätskriterien für Blei.
Berichte 3 (1976), 46-71.

67. ZENICK, H., PADICH, R., TOKAREK, T. & ARAGON, P.: Influence of prenatal and postnatal lead exposure on discrimination learning in rats.
Pharmacol Biochem Behav 8 (1978), 347-350.

68. ZIELHUIS, R.L.: Dose- response relationships for inorganic lead. II. Subjective and functional responses - Chronic sequelae - No response levels.
Int Arch Occup Health 35 (1975), 19-35.

7 ANHANG

Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	=	Abbildung(en)
ALAD	=	Aminolävulinsäure- Dehydratase
bzw.	=	beziehungsweise
ca.	=	circa
d.h.	=	das heißt
et al.	=	et alii
Hk	=	Hämatokrit
IQ	=	Intelligenzquotient
Pb	=	Blei
PbB	=	Blut- Bleikonzentration
PbG	=	Gehirn- Bleikonzentration
sog.	=	sogenannter
Tab.	=	Tabelle(n)
u.ä.	=	und ähnliches
Vl	=	Versuchsleiter
Vt(e)	=	Versuchstier(e)
z.B.	=	zum Beispiel
ZNS	=	zentrales Nervensystem
z.T.	=	zum Teil

tabellarischer Anhang

Rohdaten, Mittelwerte und Standardabweichungen, weitere statistische Berechnungen.

Gewicht während der ersten fünf Testtage														
Gruppe A					Gruppe B					Gruppe C				
362	357	360	355	357	344	345	345	347	351	334	332	333	334	333
390	390	388	385	386	332	338	336	334	336	313	313	313	312	314
371	368	368	363	365	341	343	344	346	347	338	336	340	342	341
294	291	293	292	292	365	360	367	360	364	341	345	347	348	349
328	334	326	322	322	359	356	352	343	337	351	349	346	346	344
400	398	396	394	392	366	362	356	356	355	380	382	373	377	378
356	354	347	347	337	358	359	357	357	356	328	328	325	320	317
332	332	331	333	330	371	369	373	370	371	334	342	339	338	337
353	350	345	341	340	320	325	321	324	322	385	386	386	383	383
393	387	390	384	378	377	377	373	371	367	376	379	376	373	373
390	396	396	396	399	372	379	376	377	377	359	361	359	357	359
334	335	337	331	333	367	372	378	374	374	442	443	435	431	431
409	412	408	410	408	345	343	339	343	343					
346	341	344	340	338	385	382	383	375	380					
358.6 ± 33.2					356.7 ± 17.3					356.2 ± 33.5				

Tab.8: Körpergewicht (in Gramm) für die Vte der Gruppen A bis C (Ordinate während der ersten fünf Testtage (Abszisse), vor der Futterreduktion; Rohdaten.

Letzte Zeile: Mittelwerte und Standardabweichungen, für alle fünf Tage zusammengefaßt.

Gewicht während der ersten fünf Testtage (Forts.)									
Gruppe D					Gruppe E				
347	344	346	346	345	330	328	334	335	336
339	335	339	337	341	328	325	326	323	325
378	371	370	376	371	361	365	366	366	373
309	313	309	307	311	333	336	337	333	337
348	349	347	344	343	339	337	339	336	336
339	343	337	339	336	348	351	353	353	350
332	334	332	328	330	323	323	323	318	315
339	340	338	336	332	362	365	355	350	349
356	357	354	351	353	322	326	328	325	320
343	342	337	335	340	383	382	380	380	376
400	403	399	391	397	372	374	374	372	374
380	377	370	371	369	433	436	436	430	435
366	364	363	363	362	375	380	381	380	378
425	422	420	417	420	385	389	387	386	388
354.9 ± 28.8					357.3 ± 31.7				

Tab.8 (Forts.): Körpergewicht (in Gramm) für die Vte der Gruppen D und E (Ordinate) während der ersten fünf Testtage (Abszisse), vor der Futterreduktion; Rohdaten.

Letzte Zeile: Mittelwerte und Standardabweichungen, für alle fünf Tage zusammengefaßt.

					Gewichtsverlust			nach
361	345	349	350	350	347	346	350	343
392	379	378	377	377	378	377	376	373
373	352	352	355	356	355	354	352	349
295	281	282	281	282	284	281	282	279
324	308	305	311	310	310	313	311	317
392	373	370	374	370	366	369	368	367
334	327	320	323	319	321	324	314	317
329	319	323	322	320	321	321	319	320
336	320	325	313	312	311	312	305	300
380	362	363	367	360	356	354	353	353
401	381	375	375	376	377	373	376	376
337	321	319	320	313	316	310	315	309
409	389	390	385	386	376	376	377	377
340	324	320	317	315	313	310	311	311
357.4	341.5	340.8	340.7	339.0	337.9	337.1	336.4	335.1
34.3	32.2	31.8	32.1	32.4	30.6	30.8	31.6	31.6

Tab.9: Körpergewicht (in Gramm) für die 14 Vte der Gruppe A (Ordinate) am Tage vor der Futterreduktion (erste Spalte) und während der folgenden 16 Tage (Abszisse); Rohdaten.

Vorletzte und letzte Zeile: Mittelwerte bzw. Standardabweichungen.

Futterreduktion (Gruppe A)							
347	347	350	351	352	349	352	357
375	372	375	376	372	372	372	374
349	350	350	345	352	354	352	355
279	276	277	272	278	276	273	272
313	310	312	310	309	312	318	314
365	363	363	359	359	358	358	355
314	318	312	315	312	312	312	314
319	318	322	319	314	320	318	314
299	300	295	293	303	305	303	303
351	352	349	347	341	348	350	350
376	380	371	372	371	370	371	372
304	307	307	310	312	303	304	306
373	376	374	362	370	359	370	372
306	310	308	301	306	299	302	302
333.6	334.2	333.2	330.9	332.2	331.2	332.5	332.9
32.4	32.6	32.2	32.1	30.7	30.6	31.8	32.8

					Gewichtsverlust			nach
354	338	341	341	346	345	344	342	344
337	321	324	326	329	326	324	327	324
348	335	334	338	341	342	343	341	342
364	349	352	356	356	358	359	355	357
343	323	325	325	321	318	323	317	317
357	344	337	341	337	338	340	332	337
345	343	338	344	339	339	335	326	327
367	357	354	355	348	347	348	346	346
322	306	307	311	308	311	311	309	310
370	352	354	353	352	352	350	348	349
377	359	362	358	351	350	344	352	341
374	356	354	351	347	347	341	349	343
345	333	333	329	330	328	326	327	323
380	367	362	358	356	351	350	346	347
355.9	341.6	341.2	341.9	340.1	339.4	338.4	336.9	336.2
16.9	16.9	16.0	14.6	14.0	13.8	13.1	14.0	13.7

Tab.10: Körpergewicht (in Gramm) für die 14 Vte der Gruppe B (Ordinate) am Tage vor der Futterreduktion (erste Spalte) und während der folgenden 16 Tage (Abszisse); Rohdaten.

Vorletzte und letzte Zeile: Mittelwerte bzw. Standardabweichungen.

n.g. = nicht gemessener Wert, da das Vt das Lernkriterium erreicht hatte und ausgeschieden war.

Futterreduktion (Gruppe B)							
345	345	350	346	347	n.g.	n.g.	n.g.
323	324	326	323	321	326	325	323
342	341	347	342	350	351	350	351
355	355	358	352	360	359	360	359
317	314	313	314	314	312	314	315
337	337	334	339	335	333	335	335
330	331	329	330	332	334	333	335
350	345	347	346	344	350	347	346
312	308	308	310	307	313	309	308
349	351	352	353	350	355	352	350
333	341	335	345	333	331	329	328
331	336	331	334	328	328	323	327
322	322	319	310	315	307	310	314
340	341	340	336	339	335	340	337
334.7	335.1	334.9	334.3	333.9	333.4	332.8	332.9
13.0	13.7	15.1	14.9	15.6	16.8	16.5	15.7

					Gewichtsverlust			nach
344	321	324	325	327	328	330	328	327
316	302	301	305	306	306	303	306	306
350	335	334	336	337	337	338	334	333
356	338	341	345	347	349	347	349	348
344	337	333	336	336	334	338	331	338
379	358	354	362	355	356	352	347	352
314	301	303	304	301	296	294	293	293
339	325	319	322	314	316	314	312	310
385	368	367	362	361	359	354	358	354
375	358	356	356	349	353	342	348	350
360	344	342	339	341	337	334	334	331
433	414	411	406	403	393	396	393	389
357.1	341.8	340.4	341.5	339.8	338.7	336.8	336.1	335.9
33.0	30.9	30.0	28.1	27.5	26.1	26.5	26.3	25.7

Tab.11: Körpergewicht (in Gramm) für die 12 Vte der Gruppe C (Ordinate) am Tage vor der Futterreduktion (erste Spalte) und während der folgenden 16 Tage

Vorletzte und letzte Zeile: Mittelwerte bzw. Standardabweichungen.

Futterreduktion (Gruppe C)							
328	329	332	332	334	336	334	338
300	302	305	304	303	304	303	304
331	333	334	331	334	333	335	333
347	348	351	346	356	355	355	355
336	337	340	338	335	337	338	339
351	351	346	351	347	352	353	352
291	292	288	290	285	291	288	288
313	312	313	312	311	316	315	316
347	354	347	350	346	341	343	344
342	346	342	342	342	342	342	345
332	328	329	321	325	320	323	322
386	387	388	380	385	379	381	382
333.7	334.9	334.6	333.1	333.6	333.8	334.2	334.8
25.0	25.5	25.3	24.1	26.0	23.7	24.7	24.9

					Gewichtsverlust			nach
351	334	336	340	344	345	344	340	333
343	329	324	327	327	325	327	324	325
382	364	364	371	373	372	372	375	375
318	302	305	306	304	305	304	306	303
340	327	328	327	328	328	324	320	323
342	324	320	322	319	315	316	318	315
330	316	321	320	317	317	314	312	317
333	320	319	322	316	312	309	309	309
350	343	337	337	333	331	325	334	329
344	325	321	324	320	320	312	321	316
400	381	379	381	382	381	376	376	376
372	351	349	346	342	338	333	332	333
360	350	350	347	346	344	342	342	342
419	397	398	398	389	388	386	385	379
356.0	340.2	339.4	340.6	338.6	337.2	334.6	335.3	333.9
28.2	26.3	26.1	26.2	26.1	26.3	26.4	25.9	25.3

Tab.12: Körpergewicht (in Gramm) für die 14 Vte der Gruppe D (Ordinate) am Tage vor der Futterreduktion (erste Spalte) und während der folgenden 16 Tage (Abszisse); Rohdaten.

Vorletzte und letzte Zeile: Mittelwerte bzw. Standardabweichungen.

Futterreduktion (Gruppe D)							
337	336	341	339	338	336	337	342
325	324	328	329	330	331	332	333
378	376	380	380	380	384	383	383
304	304	309	304	310	310	309	310
321	320	320	318	318	321	320	318
314	313	307	311	312	309	310	308
318	318	315	316	312	319	317	316
313	311	312	311	307	309	312	309
323	328	323	325	325	323	323	322
310	315	319	312	308	303	309	307
371	370	366	370	367	363	362	363
327	328	325	317	324	314	314	315
338	338	340	331	338	332	335	336
378	382	376	372	379	370	377	374
332.6	333.1	332.9	331.1	332.0	330.3	331.4	331.1
25.2	25.2	24.5	25.1	25.7	25.1	25.2	25.6

					Gewichtsverlust			nach
347	325	329	335	339	339	341	338	334
326	314	313	313	316	319	320	318	316
382	364	364	367	359	360	359	358	355
338	326	328	333	330	332	332	332	329
333	319	316	312	314	314	312	306	311
348	337	333	340	334	338	337	335	331
312	299	298	299	296	299	296	296	298
348	330	331	329	324	326	320	321	324
325	304	306	302	301	302	292	298	297
376	361	359	360	354	359	349	356	353
370	361	354	354	349	346	340	350	346
435	411	410	410	404	404	399	400	400
380	358	359	357	352	354	352	352	360
385	372	368	364	361	356	359	355	357
357.5	341.5	339.9	341.1	338.1	339.1	336.3	336.8	336.5
32.5	30.9	29.8	30.3	28.2	27.5	27.9	28.1	27.8

Tab.13: Körpergewicht (in Gramm) für die 14 Vte der Gruppe E (Ordinate) am Tage vor der Futterreduktion (erste Spalte) und während der folgenden 16 Tage (Abszisse); Rohdaten.

Vorletzte und letzte Zeile: Mittelwerte bzw. Standardabweichungen

n.g. = nicht gemessener Wert, da das Vt das Lernkriterium erreicht hatte und ausgeschieden war.

Futterreduktion (Gruppe E)							
340	337	340	341	339	342	341	343
316	314	312	313	312	313	313	311
356	359	360	353	357	356	355	356
332	332	334	331	336	335	336	337
314	312	312	313	311	318	319	316
332	332	333	334	332	335	330	325
298	298	296	295	290	297	293	297
321	319	319	319	314	320	318	318
287	298	288	299	290	286	286	288
348	353	350	349	350	347	349	349
343	343	339	340	341	344	340	341
399	399	397	387	396	386	395	394
345	351	349	343	349	343	347	n.g.
354	359	354	346	352	346	352	352
334.6	336.1	334.5	333.0	333.5	333.4	333.9	332 8
27.7	27.5	28.2	24.1	28.5	25.3	27.6	28.0

Gruppe A																			
Ambulation					Rearing					Defecation					Grooming				
30	50	43	44	15	13	12	10	10	3	0	0	0	0	0	0	2	2	2	3
52	44	57	30	57	12	12	12	3	10	3	6	3	3	0	1	1	5	4	2
40	41	30	10	36	10	8	7	2	3	0	0	0	0	0	0	2	3	2	0
45	28	15	19	13	12	3	0	6	2	0	0	0	0	0	0	0	2	4	2
31	36	27	29	20	7	3	1	1	4	0	1	1	0	2	10	5	4	8	5
47	39	25	28	39	9	4	6	5	4	2	3	2	2	3	4	2	2	2	2
49	37	13	33	10	15	3	2	6	2	2	0	1	0	0	1	3	1	8	3
48	36	42	29	29	9	7	11	8	10	0	0	0	0	0	0	3	3	3	5
48	43	23	46	30	8	2	1	5	9	3	2	0	0	0	2	2	2	3	6
40	27	18	20	22	10	5	1	3	2	3	4	6	1	1	1	0	3	5	4
63	31	44	29	37	13	5	7	0	3	0	4	0	0	0	2	2	3	1	4
45	34	39	31	27	12	6	7	6	6	0	0	0	0	0	3	0	3	1	2
64	39	53	51	54	14	10	21	8	7	2	5	0	3	1	4	1	1	1	5
48	7	4	13	5	14	1	0	2	0	2	1	5	1	4	4	2	0	0	0
46.4	35.1	30.9	29.4	28.1	11.3	5.6	6.1	4.6	4.6	1.2	1.9	1.3	0.7	0.8	2.3	1.6	2.4	3.1	3.1
9.7	10.2	15.8	11.8	15.5	2.5	3.6	6.0	2.9	3.2	1.3	2.1	2.0	1.1	1.3	2.7	1.4	1.3	2.5	1.9

Tab.14: Rohdaten für die Vte der Gruppe A bezüglich der open-field- Variablen Ambulation, Rearing, Defecation und Grooming.
Ordinate: Vte 1 bis 14, Abszisse: Testtage 1 bis 5.

Vorletzte und letzte Zeile: Mittelwerte bzw. Standardabweichungen.

Gruppe B																			
Ambulation					Rearing					Defecation					Grooming				
34	47	37	54	37	15	14	13	17	11	6	1	0	0	0	1	1	1	2	1
48	40	43	43	39	11	10	9	10	3	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1
42	32	40	50	48	10	3	3	3	5	3	3	0	0	1	0	1	0	1	1
41	39	29	28	19	15	10	6	8	6	2	0	0	0	0	0	1	0	1	3
5	6	3	7	4	0	1	0	3	0	1	0	3	0	4	3	2	0	4	2
44	34	23	10	39	18	5	3	3	10	2	2	3	3	0	1	5	2	0	3
34	26	14	16	42	8	7	1	3	7	6	6	5	4	0	1	3	1	4	5
43	34	12	9	9	11	8	3	0	3	4	2	6	1	1	7	3	3	2	1
52	27	23	18	33	11	3	2	4	5	0	2	4	5	3	5	3	3	4	9
71	19	11	7	8	10	4	1	1	1	3	5	4	1	4	0	0	0	0	2
59	12	10	10	20	13	2	1	1	4	0	0	2	2	0	1	2	0	0	0
47	53	46	38	18	14	6	3	7	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
64	33	46	49	56	11	8	11	11	8	3	0	0	0	0	1	1	1	3	1
56	42	36	33	31	13	6	5	4	2	0	0	0	0	5	1	4	3	3	4
45.7	31.7	26.6	26.6	28.8	11.4	6.2	4.4	5.4	4.6	2.1	1.5	1.9	0.9	1.3	1.8	1.9	1.1	1.8	2.4
15.9	13.0	14.9	17.7	16.0	4.2	3.6	4.0	4.7	3.5	2.1	2.0	2.2	1.6	1.9	2.0	1.6	1.2	1.6	2.4

Tab.15: Rohdaten für die Vte der Gruppe B bezüglich der open-field- Variablen Ambulation, Rearing, Defecation und Grooming.
Ordinate: Vte 1 bis 14, Abszisse: Testtage 1 bis 5.
Vorletzte und letzte Zeile: Mittelwerte bzw. Standardabweichungen.

Gruppe C																			
Ambulation					Rearing					Defecation					Grooming				
27	25	26	31	27	7	4	4	7	3	2	0	0	0	0	2	2	2	3	5
35	35	30	27	41	10	6	5	7	7	5	0	0	0	0	0	0	2	1	0
52	36	9	12	14	9	1	1	0	0	3	4	4	0	0	0	1	1	0	0
39	40	26	43	33	10	5	5	3	4	2	0	0	0	0	0	1	3	3	1
41	27	18	25	19	9	7	2	3	2	4	2	0	0	0	3	5	5	3	6
45	30	33	35	34	12	3	4	5	3	0	0	1	1	2	4	5	2	3	3
48	26	22	22	12	7	1	3	4	0	0	0	1	0	0	4	4	4	4	5
56	54	41	53	84	20	12	9	11	20	0	2	4	0	0	6	7	4	6	3
72	49	44	63	70	16	12	7	15	14	2	0	0	0	0	1	2	0	0	1
57	54	51	66	65	10	10	10	8	10	0	0	0	0	0	6	6	3	3	9
54	61	62	55	56	14	15	18	15	15	0	0	0	0	0	2	1	2	1	1
20	4	6	23	11	5	1	0	2	0	4	2	3	0	0	0	0	0	0	0
45.5	36.8	30.7	37.9	38.8	9.9	6.4	5.7	6.7	6.5	1.8	0.8	1.1	0.1	0.2	2.3	2.8	2.3	2.3	2.8
14.2	16.0	16.6	17.7	24.7	4.1	4.8	4.9	4.9	4.9	1.9	1.3	1.6	0.3	0.6	2.3	2.4	1.6	1.9	2.9

Tab.16: Rohdaten für die Vte der Gruppe C bezüglich der open-field- Variablen Ambulation, Rearing, Defecation und Grooming.
Ordinate: Vte 1 bis 12, Abszisse: Testtage 1 bis 5.
Vorletzte und letzte Zeile: Mittelwerte bzw. Standardabweichungen.

Gruppe D																				
Ambulation					Rearing					Defecation					Grooming				
68	46	64	83	59	12	4	8	8	5	1	5	3	0	0	1	2	3	3	2
67	64	61	69	68	19	13	10	10	7	6	0	0	0	0	0	1	6	3	4
55	54	51	64	57	5	9	7	6	5	0	0	0	0	0	0	4	2	1	2
50	44	38	35	47	11	6	10	3	4	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
41	28	24	6	32	8	5	4	1	5	0	2	5	1	1	5	2	2	4	2
53	23	25	26	26	12	7	6	4	4	3	4	2	4	2	2	3	1	3	2
47	32	34	41	42	10	1	7	7	7	0	0	0	0	0	1	3	4	3	2
39	19	27	45	46	6	4	5	9	13	2	3	4	2	0	1	2	3	3	3
68	47	23	37	45	12	6	6	4	7	1	2	0	0	0	1	0	0	0	0
61	47	53	74	81	14	13	14	15	10	1	2	0	0	0	1	1	2	2	1
53	40	39	33	11	14	6	13	7	5	0	3	0	8	5	1	2	1	1	2
42	38	19	43	12	7	2	1	5	3	5	3	2	0	0	0	0	0	0	2
41	15	9	12	5	7	0	1	1	1	4	4	5	4	5	2	0	0	0	0
26	23	12	21	32	8	4	4	2	4	4	0	0	0	0	2	0	0	0	1
50.8	37.1	34.2	42.1	40.2	10.4	5.6	6.9	5.9	5.7	1.9	2.0	1.5	1.4	0.9	1.2	1.4	1.9	1.6	1.6
12.5	14.3	17.6	23.2	22.2	3.8	3.9	3.9	3.9	3.0	2.1	1.8	2.0	2.4	1.8	1.3	1.1	1.9	1.5	1.2

Tab.17: Rohdaten für die Vte der Gruppe D bezüglich der open-field- Variablen Ambulation, Rearing, Defecation und Grooming.
Ordinate: Vte 1 bis 14, Abszisse: Testtage 1 bis 5.
Vorletzte und letzte Zeile: Mittelwerte bzw. Standardabweichungen.

Gruppe E																				
Ambulation					Rearing					Defecation					Grooming					
34	18	22	25	20	6	3	6	12	2	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
52	51	50	59	64	13	5	8	3	5	3	1	0	0	0	0	1	2	3	0
53	41	38	25	54	14	8	5	6	8	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1
44	52	41	41	59	11	10	11	7	12	5	0	0	0	0	0	1	5	2	3
24	24	14	29	29	6	8	2	8	9	1	3	4	1	2	6	3	7	5	6
38	21	6	12	19	11	4	1	1	2	4	0	5	2	2	0	1	0	1	2
34	44	42	27	26	3	4	5	4	3	2	0	0	1	0	0	1	4	5	3
34	20	27	20	32	7	5	12	5	6	5	1	0	1	1	2	2	3	7	2
49	24	43	54	27	9	1	5	10	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
48	32	35	42	54	9	12	8	11	13	0	0	0	0	0	3	1	0	1	3
52	22	23	44	24	10	4	7	6	1	1	0	3	1	2	0	0	0	0	0
64	42	36	32	45	15	12	13	8	14	3	1	0	0	0	3	2	0	3	3
41	8	14	19	7	9	0	2	1	0	4	2	0	0	2	1	0	1	0	0
56	43	57	48	59	15	12	13	10	17	1	0	0	0	0	3	2	2	3	1
44.6	31.6	32.0	34.1	37.1	9.1	6.3	7.0	6.6	7.2	2.1	0.6	0.9	0.4	0.6	1.3	1.1	2.1	2.2	1.9
11.0	13.8	14.8	14.1	18.3	3.7	4.1	4.1	3.5	5.4	1.9	0.9	1.7	0.6	0.9	1.9	0.9	2.2	2.2	1.7

Tab.18: Rohdaten für die Vte der Gruppe E bezüglich der open-field- Variablen Ambulation, Rearing, Defecation und Grooming.
Ordinate: Vte 1 bis 14, Abszisse: Testtage 1 bis 5.
Vorletzte und letzte Zeile: Mittelwerte bzw. Standardabweichungen.

Mehrfache Varianzanalyse (Ambulation)					
1. Faktor: Tage, N = 5 2. Faktor: Tiere, N = 14/Gruppe 3. Faktor: Gruppen, N = 5					
Variations-ursache	Summenquadrate		F	FG (N1,N2)	P
	Prüf-varianz	Fehler-varianz			
Tage	10286.1	24834.3	29.92	4, 260	<0.01
Gruppen	3389.8	55770.3	0.99	4, 65	>0.05
Tage Gruppen	1793.5	24834.3	1.17	16, 260	>0.05
Gesamt	96073.0			349	

Tab.19: Mehrfache Varianzanalyse für die Variable Ambulation.

Mehrfache Varianzanalyse (Rearing)					
1. Faktor: Tage, N = 5 2. Faktor: Tiere, N = 14/Gruppe 3. Faktor: Gruppen, N = 5					
Variations-ursache	Summenquadrate		F	FG (N1,N2)	P
	Prüf-varianz	Fehler-varianz			
Tage	1146.2	1961.2	37.99	4, 260	<0.01
Gruppen	35.7	3560.6	0.16	4, 65	>0.05
Tage Gruppen	199.4	1961.2	1.65	16, 260	>0.05
Gesamt	6903.0			349	

Tab.20: Mehrfache Varianzanalyse für die Variable Rearing.

Mehrfache Varianzanalyse (Defecation)					
1. Faktor: Tage, N = 5 2. Faktor: Tiere, N = 14/Gruppe 3. Faktor: Gruppen, N = 5					
Variations-ursache	Summenquadrate		F	FG (N1,N2)	P
	Prüf-varianz	Fehler-varianz			
Tage	62.1	506.1	7.98	4, 260	<0.01
Gruppen	34.2	394.1	1.41	4, 65	>0.05
Tage Gruppen	27.5	506.1	0.88	16, 260	>0.05
Gesamt	1024.0			349	

Tab.21: Mehrfache Varianzanalyse für die Variable Defecation.

Mehrfache Varianzanalyse (Grooming)					
1. Faktor: Tage, N = 5 2. Faktor: Tiere, N = 14/Gruppe 3. Faktor: Gruppen, N = 5					
Variations-ursache	Summenquadrate		F	FG (N1,N2)	P
	Prüf-varianz	Fehler-varianz			
Tage	20.1	483.0	2.70	4, 260	<0.05
Gruppen	60.2	625.6	1.56	4, 65	>0.05
Tage Gruppen	36.4	483.0	1.23	16, 260	>0.05
Gesamt	1225.2			349	

Tab.22: Mehrfache Varianzanalyse für die Variable Grooming.

Mehrfache Varianzanalyse (Fehler pro Lerntag)					
1. Faktor: Tage, N = 5 2. Faktor: Tiere, N = 14/Gruppe 3. Faktor: Gruppen, N = 5					
Variations-ursache	Summenquadrate		F	FG (N1,N2)	P
	Prüf-varianz	Fehler-varianz			
Tage	10880.4	5964.6	118.57	26,1690	<0.01
Gruppen	146.5	3141.3	0.76	4, 65	>0.05
Tage Gruppen	459.8	5964.6	1.25	104,1690	<0.05
Gesamt	20592.7			1889	

Tab.23: Mehrfache Varianzanalyse für die Variable "Zahl der fehlerhaften Trials pro Lerntag".

Gruppe A																
Zahl der fehlerhaften Trials pro Lerntag																
8	11	9	9	10	7	11	5	11	7	5	6	9	5	0	0	0
10	7	12	6	6	10	10	4	6	4	4	7	4	5	2	4	2
9	11	8	6	7	5	7	4	1	3	4	5	2	0	2	2	2
8	12	7	8	5	5	3	10	8	3	6	4	1	2	2	2	2
8	7	9	6	9	10	6	8	7	5	6	3	2	0	2	2	2
7	8	11	7	6	4	6	4	5	2	4	0	1	1	1	1	1
12	9	10	8	8	10	8	7	9	7	10	4	3	0	1	1	1
7	10	9	10	7	10	9	4	2	1	2	2	2	2	2	2	2
10	11	10	9	10	6	4	5	6	3	3	1	1	1	1	1	1
7	10	9	9	7	9	10	10	6	9	5	5	1	4	3	3	1
8	9	11	6	5	6	8	9	5	4	11	8	1	0	1	1	1
10	9	11	10	10	5	9	6	3	0	1	1	1	1	1	1	1
9	5	9	7	10	6	8	9	8	5	8	8	6	9	7	8	8
10	12	9	9	7	8	10	3	6	4	1	4	1	0	1	1	1
8.8	9.4	9.6	7.9	7.6	7.2	7.8	6.3	5.9	4.1	5.0	4.1	2.5	2.1	1.9	2.1	1.8
1.5	2.1	1.3	1.5	1.9	2.2	2.4	2.5	2.7	2.4	3.0	2.6	2.4	2.7	1.7	2.0	1.9

Tab.24: Rohdaten für die Vte der Gruppe A bezüglich der Lernvariable "Zahl der fehlerhaften Trials pro Lerntag", für jedes Vt auf 27 Lerntage ergänzt (dazu Seite 32).
Ordinate: Vte 1 bis 14, Abszisse: Lerntage 1 bis 17 (Fortsetzung umseitig).
Vorletzte und letzte Zeile: Mittelwerte bzw. Standardabweichungen.

Gruppe A									
Zahl der fehlerhaften Trials pro Lerntag (Forts.)									
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
11	7	6	6	5	11	8	8	8	6
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2.0	1.7	1.6	1.6	1.6	2.0	1.8	1.8	1.8	1.6
2.7	1.6	1.4	1.4	1.2	2.7	1.9	1.9	1.9	1.4

Tab.24 (Forts.): Lerntage 18 bis 27 für die Vte der Gruppe A.

Gruppe A
Lerntage bis Kriterium
16
18
14
14
14
13
15
10
13
18
14
11
27 (Zeitlimit)
14
15.1
4.1

Tab.25: Anzahl der Lerntage bis zum Erreichen des Lernkriteriums, Gruppe A.
Rohdaten, Mittelwert und Standardabweichung.

Gruppe B																
Zahl der fehlerhaften Trials pro Lerntag																
9	7	8	12	5	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6	5	4	10	5	8	9	5	8	7	6	8	5	5	3	4	4
14	9	7	3	6	6	7	6	5	6	3	5	2	0	2	2	2
11	7	8	8	6	10	7	9	12	7	7	9	8	7	8	5	3
6	9	8	10	11	11	8	8	9	5	6	4	5	1	0	1	1
8	8	10	7	9	7	8	10	6	3	9	5	5	4	8	0	0
9	7	11	7	9	7	7	9	8	8	4	1	3	8	7	2	9
11	10	10	12	10	9	7	3	3	4	6	6	6	1	3	3	2
10	12	9	8	9	11	8	7	9	11	9	9	7	4	9	7	5
7	8	9	11	8	10	9	8	9	8	4	7	9	9	7	10	6
10	7	9	5	8	6	11	6	8	8	7	6	7	7	6	5	5
6	3	10	8	7	6	11	4	7	7	1	3	4	4	6	5	1
8	9	10	9	6	6	12	7	8	7	4	5	6	2	3	3	1
9	9	8	9	8	9	9	10	9	7	8	10	6	6	4	1	4
8.9	7.9	8.6	8.5	7.6	7.9	8.1	6.6	7.3	6.4	5.4	5.6	5.3	4.2	4.8	3.5	3.1
2.3	2.2	1.7	2.5	1.9	2.1	2.6	2.7	2.8	2.5	2.6	2.8	2.2	2.9	2.9	2.7	2.5

Tab.26: Rohdaten für die Vte der Gruppe B bezüglich der Lernvariable "Zahl der fehlerhaften Trials pro Lerntag", für jedes Vt auf 27 Lerntage ergänzt (dazu Seite 32).
Ordinate: Vte 1 bis 14, Abszisse: Lerntage 1 bis 17 (Fortsetzung umseitig).
Vorletzte und letzte Zeile: Mittelwerte bzw. Standardabweichungen.

Gruppe B									
Zahl der fehlerhaften Trials pro Lerntag (Forts.)									
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
3	3	1	0	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	1	1	1	1	1	1	1	1
3	6	4	2	3	0	1	1	1	1
8	4	3	5	3	2	4	5	3	2
7	3	4	2	3	3	4	4	3	4
7	9	5	1	5	0	1	1	1	1
8	9	9	8	7	1	4	6	4	4
3	2	1	2	2	2	2	2	2	2
3	4	3	2	1	2	2	2	2	2
3.6	3.2	2.6	2.0	2.2	1.2	1.8	2.0	1.6	1.6
2.8	3.0	2.4	2.1	1.9	0.9	1.3	1.8	1.1	1.2

Tab.26 (Forts.): Lerntage 18 bis 27 für die Vte der Gruppe B.

Gruppe B
Lerntage bis Kriterium
8
20
14
21
15
17
19
24
27 (Zeitlimit)
27 (Zeitlimit)
24
27 (Zeitlimit)
20
22
20.4
5.5

Tab.27: Anzahl der Lerntage bis zum Erreichen des Lernkriteriums, Gruppe B.
Rohdaten, Mittelwert und Standardabweichung.

Gruppe C																
Zahl der fehlerhaften Trials pro Lerntag																
6	8	7	6	8	6	5	7	3	4	1	3	3	3	1	0	1
7	4	5	8	8	8	7	9	7	3	6	6	3	5	6	4	2
11	10	10	8	9	7	4	3	3	1	4	2	3	0	3	0	0
10	9	10	7	7	10	6	9	3	2	4	1	0	1	1	1	1
9	11	10	7	10	6	6	9	8	6	5	5	3	5	6	7	6
8	10	9	12	8	10	8	12	10	7	10	6	6	2	2	2	2
10	11	8	8	10	10	9	6	8	11	6	8	8	8	8	3	8
9	8	7	7	8	11	7	6	7	7	9	5	3	4	5	1	2
9	5	7	5	7	6	9	10	2	4	0	1	1	1	1	1	1
8	9	7	12	8	4	5	6	2	2	2	2	2	2	2	2	2
12	9	12	11	8	8	8	8	7	8	8	9	8	8	8	7	8
8	7	9	10	7	8	8	9	9	6	4	7	7	9	5	8	1
8.9	8.4	8.3	8.7	8.2	7.6	7.2	7.6	6.3	5.2	4.8	4.8	4.0	3.9	4.0	3.0	2.8
1.7	2.2	1.9	2.3	1.0	2.0	1.9	2.4	2.9	2.9	3.2	2.5	2.6	3.1	2.7	2.9	2.8

Tab.28: Rohdaten für die Vte der Gruppe C bezüglich der Lernvariable "Zahl der fehlerhaften Trials pro Lerntag", für jedes Vt auf 27 Lerntage ergänzt(dazu Seite 32).
Ordinate: Vte 1 bis 12, Abszisse: Lerntage 1 bis 17 (Fortsetzung umseitig).
Vorletzte und letzte Zeile: Mittelwerte bzw. Standardabweichungen.

Gruppe C									
Zahl der fehlerhaften Trials pro Lerntag (Forts.)									
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	3	1	1	1	1	1	1	1	1
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	5	4	6	7	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
5	3	4	0	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
7	7	7	4	3	5	6	6	3	5
10	7	6	4	4	4	3	5	7	2
3.3	2.8	2.6	2.0	2.1	1.8	1.8	1.9	1.8	1.6
3.0	2.3	2.2	1.8	1.9	1.4	1.5	1.8	1.8	1.2

Tab.28 (Forts.): Lerntage 18 bis 27 für die Vte der Gruppe C.

Gruppe C
Lerntage bis Kriterium
16
21
17
14
24
15
22
17
12
10
27 (Zeitlimit)
27 (Zeitlimit)
18.5
5.6

Tab.29: Anzahl der Lerntage bis zum Erreichen des Lernkriteriums, Gruppe C. Rohdaten, Mittelwert und Standardabweichung.

Gruppe D																
Zahl der fehlerhaften Trials pro Lerntag																
10	8	8	9	8	9	8	2	4	6	3	3	2	2	2	2	2
6	7	5	7	4	4	2	3	7	1	6	2	1	2	2	2	2
7	8	9	7	8	7	8	11	7	8	3	4	3	2	2	2	2
8	10	6	7	6	9	4	8	8	9	9	8	9	7	4	10	4
9	12	10	3	9	8	7	6	7	7	7	9	7	5	7	8	6
8	6	9	7	10	7	5	8	8	6	7	7	5	3	4	2	3
10	10	9	6	5	9	9	9	10	7	3	4	4	1	3	1	1
8	11	9	8	7	8	11	7	8	2	4	6	1	2	2	2	2
11	8	5	8	6	6	4	3	2	0	2	2	2	2	2	2	2
7	8	10	6	6	5	7	2	7	5	7	6	10	6	8	7	6
8	7	7	7	7	6	8	10	5	11	8	6	2	4	4	4	1
9	12	9	11	8	5	6	4	0	3	2	0	2	2	2	2	2
9	10	10	11	6	10	7	11	7	10	5	8	9	8	10	6	9
9	8	11	10	10	6	6	6	6	5	1	1	1	1	1	1	1
8.5	8.9	8.4	7.6	7.1	7.1	6.6	6.4	6.1	5.7	4.8	4.7	4.1	3.4	3.8	3.6	3.1
1.3	1.9	1.9	2.1	1.8	1.8	2.3	3.2	2.6	3.3	2.5	2.8	3.3	2.3	2.7	2.9	2.4

Tab.30: Rohdaten für die Vte der Gruppe D bezüglich der Lernvariable "Zahl der fehlerhaften Trials pro Lerntag", für jedes Vt auf 27 Lerntage ergänzt (dazu Seite 32).
Ordinate: Vte 1 bis 14, Abszisse: Lerntage 1 bis 17 (Fortsetzung umseitig).
Vorletzte und letzte Zeile: Mittelwerte bzw. Standardabweichungen.

Gruppe D									
Zahl der fehlerhaften Trials pro Lerntag (Forts.)									
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
6	6	3	4	3	5	2	1	2	2
3	2	5	9	5	8	7	8	6	8
3	4	0	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
9	6	8	5	3	7	5	7	2	3
6	7	7	1	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
8	8	5	4	3	4	7	5	2	7
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3.5	3.4	3.0	2.7	2.2	3.0	2.7	2.7	2.1	2.6
2.6	2.4	2.4	2.2	1.1	2.3	2.1	2.3	1.2	2.1

Tab.30 (Forts.): Lerntage 18 bis 27 für die Vte der Gruppe D.

Gruppe D
Lerntage bis Kriterium
14
13
15
25
27 (Zeitlimit)
21
17
14
10
27 (Zeitlimit)
22
12
27 (Zeitlimit)
12
18.3
6.3

Tab.31: Anzahl der Lerntage bis zum Erreichen des Lernkriteriums, Gruppe D. Rohdaten, Mittelwert und Standardabweichung.

Gruppe E																
Zahl der fehlerhaften Trials pro Lerntag																
8	6	8	4	6	8	8	10	8	8	4	2	4	1	2	2	2
12	6	6	6	6	3	3	5	2	3	3	0	1	1	1	1	1
11	11	8	9	8	8	7	9	6	7	11	4	4	9	8	5	7
9	11	3	6	3	4	8	8	8	4	1	5	3	5	5	3	0
6	8	7	13	10	4	6	10	7	9	5	5	3	7	8	9	9
10	10	11	10	9	9	8	6	9	2	2	2	2	2	2	2	2
8	10	10	7	5	11	8	6	10	10	7	5	4	2	1	2	2
9	9	5	7	10	10	7	9	7	8	7	9	6	8	7	7	5
8	9	9	12	5	9	7	9	5	5	7	4	7	8	6	5	5
11	9	9	9	7	4	6	7	5	1	1	1	1	1	1	1	1
8	8	7	5	4	9	9	7	7	6	11	10	4	3	5	5	5
13	9	6	12	12	9	9	8	8	7	9	6	8	6	7	7	8
7	9	13	11	7	6	5	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
10	9	9	10	9	8	3	5	3	2	0	2	2	2	2	2	2
9.3	8.9	7.9	8.6	7.2	7.3	6.7	7.2	6.2	5.1	5.0	4.1	3.6	4.1	4.1	3.8	3.6
2.0	1.5	2.6	2.8	2.6	2.6	1.9	2.3	2.5	2.8	3.7	2.9	2.1	3.0	2.8	2.5	2.8

Tab. 32: Rohdaten für die Vte der Gruppe E bezüglich der Lernvariable "Zahl der fehlerhaften Trials pro Lerntag", für jedes Vt auf 27 Lerntage ergänzt (dazu Seite 32).
Ordinate: Vte 1 bis 14, Abszisse: Lerntage 1 bis 17 (Fortsetzung umseitig).
Vorletzte und letzte Zeile: Mittelwerte bzw. Standardabweichungen.

Gruppe E									
Zahl der fehlerhaften Trials pro Lerntag (Forts.)									
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6	8	3	5	6	4	2	4	6	4
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
6	7	4	2	0	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
2	4	0	4	2	2	2	2	2	2
4	7	7	7	9	8	4	6	5	7
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6	7	3	1	3	4	3	5	0	4
8	10	8	8	10	8	7	7	5	7
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
3.3	4.1	2.8	2.9	3.1	3.0	2.4	2.9	2.4	2.9
2.3	3.0	2.2	2.2	3.0	2.3	1.5	1.9	1.7	2.0

Tab.32 (Forts.): Lerntage 18 bis 27 für die Vte der Gruppe E.

Gruppe E
Lerntage bis Kriterium
15
13
27 (Zeitlimit)
18
22
11
15
23
27 (Zeitlimit)
11
27 (Zeitlimit)
27 (Zeitlimit)
9
11
18.3
7.0

Tab.33: Anzahl der Lerntage bis zum Erreichen des Lernkriteriums, Gruppe E. Rohdaten, Mittelwert und Standardabweichung.

Die vorliegende Arbeit verdanke ich Herrn Prof. Dr. H.-W. Schlipköter, Direktor des Medizinischen Instituts für Umwelthygiene an der Universität Düsseldorf.

Für die unmittelbare Betreuung und fruchtbare Zusammenarbeit bin ich Herrn Dr. G. Winneke, Abteilungsleiter am Medizinischen Institut für Umwelthygiene, besonders dankbar.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Dr. Brockhaus und Priv.doz. Dr. Pott sowie ihren Mitarbeiterinnen von der Abteilung Chemie des Medizinischen Instituts für Umwelthygiene für die Mithilfe bei den laborchemischen Bestimmungen. Fräulein Medwecki und Fräulein Frühauf aus der Abteilung von Herrn Dr. Winneke danke ich für die Mitarbeit bei der statistischen Analyse des Datenmaterials, Herrn W. Werner für die Unterstützung bei der Durchführung der Verhaltenstests.

Lebenslauf

Peter Terhoeven

13.7.1954	geboren in Geldern, Nordrhein-Westfalen
1960	Grundschule
1964	Friedrich-Spee-Gymnasium Geldern
1973	Abitur
	Universität Düsseldorf, Medizin
1979	Praktisches Jahr an den Städtischen Krankenanstalten in Krefeld
1980	Medizinisches Staatsexamen, Approbation
	Tätigkeit als Assistenzarzt bei Prof.Dr. W.Kosenow, Kinderklinik der Städtischen Krankenanstalten in Krefeld